22102024634

Med
K11025

BERLIN W., Lützowstr. 95

NEUERE ERGEBNISSE

AUF DEM GEBIETE DER SPEZIELLEN

EIWEISSCHEMIE.

VON

EMIL ABDERHALDEN,

o. PROFESSOR FÜR PHYSIOLOGIE AN DER KGL. TIERÄRZTLICHEN HOCHSCHULE, BERLIN.

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1909.

14 805 211

Alle Rechte vorbehalten.

WELLCOME
HISTORICAL
MEDICAL
LIBRARY

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll WellMOmec
Call No. QU

Vorwort.

Die Sonderausgabe des in verschiedener Richtung erweiterten und ergänzten Beitrages für das Handbuch der Biochemie, herausgegeben von Karl Oppenheimer, erfolgt auf den vielfach geäußerten Wunsch, eine Zusammenstellung der neuen Errungenschaften der speziellen Eiweißchemie zu besitzen. Das kleine Werk soll die Grundlage zu einer später erscheinenden, umfassenden Darstellung der Eiweißchemie und -physiologie bilden.

Berlin, den 1. Oktober 1908.

Emil Abderhalden.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung 5

I. Totale Hydrolyse von Proteinen durch Säuren 15

A. Isolierung von Glykokoll, d-Alanin, d-Valin, l-Leucin, l-Prolin, l-Asparaginsäure, d-Glutaminsäure, l-Serin, l-Phenylalanin und l-Oxyprolin . 16

Fraktionierte Destillation der Monoaminosäureester 18

B. Isolierung von Tyrosin und der Säure $C_{12}H_{26}N_2O_5$ (Diaminotrioxydodecansäure) 25

C. Isolierung des Cystins 26

D. Isolierung des Tryptophans 26

E. Isolierung des Isoleucins 27

F. Isolierung von Histidin, Lysin und Arginin 28

G. Isolierung des d-Glukosamins 32

H. Isolierung von Diketopiperazinen, aus den durch kochende, rauchende Salzsäure oder durch Kochen mit 25proz. Schwefelsäure erhaltenen Spaltprodukten 32

II. Beschreibung der einzelnen Spaltprodukte 33

I. Aminosäuren der Fettsäurereihe 34

1. Monoamino-monokarbonsäuren 34

2. Monoamino-oxy-monokarbonsäuren 42

3. Monoamino-dikarbonsäuren 44

4. Diamino-monokarbonsäuren 46

5. Diamino-poly-oxy-monokarbonsäuren 54

6. Schwefelhaltige Aminosäuren 55

II. Aminosäuren der aromatischen Reihe 58

III. Aminosäuren der heterocyklischen Reihe 62

d-Glukosamin 69

III. Ueberblick über den Gehalt einiger Proteine an Aminosäuren 72

IV. Partielle Hydrolyse und Polypeptide 83

A. Methoden zur Synthese von Polypeptiden 84

B. Beschreibung der bis Ende Oktober 1908 dargestellten synthetischen Polypeptide, bestehend aus Glykokoll und den in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren 91

1. Dipeptide und die zugehörenden Diketopiperazine 91

2. Tripeptide 103

3. Tetrapeptide 106

4. Pentapeptide 109

5. Hexapeptide 110

6. Octapeptide 110

7. Decapeptide 110

8. Tetradecapeptide 110

9. Octadecapeptide 111

C. Isolierung von Polypeptiden unter den Abbauprodukten der Proteine . 113

Einleitung.

Die Aufklärung der Zusammensetzung und des Aufbaues der Proteine ist ein Problem, das die physiologischen Chemiker schon seit Jahrzehnten beschäftigt. Ueberblicken wir die nach dieser Richtung unternommenen zahlreichen Untersuchungen, so ergibt sich, daß im wesentlichen bis vor kurzem nur eine Methode, nämlich der Abbau der Proteine erfolgreich war. Von den verschiedenen Methoden des Abbaus wiederum ergab bis vor kurzer Zeit nur die totale Hydrolyse der Proteine, sei es durch Säuren, Alkalien oder Fermente Resultate, die für die weitere Forschung auf dem Gebiete der Eiweißchemie eine sichere Grundlage gaben. Sie lehrte uns die einfachsten Bausteine der Eiweißkörper kennen. Als solche ergaben sich bis jetzt, abgesehen von Ammoniak und Glukosamin, ausschließlich Aminosäuren. Bei jeder Untersuchung von Proteinen der verschiedensten Herkunft gelang es, solche zu isolieren, und bald war eine ganze Anzahl von ihnen bekannt, in reinem Zustand dargestellt und auch zum Teil ihrer Konstitution nach aufgeklärt. In den meisten Fällen führte das reichliche Vorkommen der einen oder anderen Aminosäure in einer bestimmten Eiweißart zu ihrer Entdeckung. Nur die sehr schwer löslichen Aminosäuren, wie z. B. Tyrosin und Leucin, wurden stets wieder gefunden und ebenso die Glutaminsäure, die sich als schwer lösliches salzsaures Salz leicht abscheiden läßt. Ebenso erkannte man bald, daß gewisse basische Aminosäuren, die unter dem Namen „Hexonbasen“ zusammengefaßt wurden, weit verbreitet unter den Spaltprodukten der Proteine sind, und zwar deshalb, weil die Fällbarkeit dieser Aminosäuren durch Phosphorwolframsäure und andere Fällungsmittel es ermöglichte, sie aus dem großen Gemisch der übrigen Spaltprodukte abzutrennen. Die große Zahl der anderen Aminosäuren, für die geeignete Methoden zur Isolierung und Reinigung nicht bekannt waren, entgingen bei der Untersuchung der meisten Proteine der Beobachtung, es sei denn, daß sie, wie schon erwähnt, in ganz besonders großen Mengen erhalten wurden, wie z. B. das Alanin und das Serin aus der Seide. So war denn das Bild, das man sich bis vor kurzem über die Zusammensetzung der meisten und gerade der physiologisch wichtigsten Proteine machte, ein recht unvollkommenes. Daß unter diesen Umständen eine klare Vorstellung über den Ab- und

Umbau der Proteine im Stoffwechsel sehr erschwert, ja geradezu unmöglich war, ist einleuchtend. Die Ursache, weshalb es trotz aller Bemühungen nicht gelingen wollte, unsere Kenntnisse über die Zusammensetzung der einzelnen Proteine zu erweitern, lag daran, daß bei der totalen Hydrolyse der Eiweißkörper stets — von einigen weniger kompliziert gebauten Proteinen abgesehen — eine große Anzahl von Spaltprodukten mit zum Teil recht ähnlichen Eigenschaften entsteht. Dazu kommt, daß manche der Spaltprodukte die Neigung zeigen, Mischkristalle zu bilden. Ferner beeinflussen sich die verschiedenartigen Abbauprodukte in ihrer Löslichkeit. Eine weitere Komplikation bildet der Umstand, daß bei dem immerhin brutalen Prozeß der Hydrolyse — wenn wir vom Abbau der Proteine durch Fermente, der nach anderer Richtung der Untersuchung weitere Schwierigkeiten bereitet, absehen — ein Teil der Aminosäuren racemisiert wird. Das bedeutet für deren Isolierung, daß Körper gebildet werden, die zwar in ihren Eigenschaften den optisch-aktiven Formen der Aminosäuren recht nahe stehen, immerhin in ihrem physikalischen Verhalten, vor allem in ihrer Löslichkeit doch so große Abweichungen zeigen, daß sie als eine weitere Komplikation bei der Reingewinnung einer bestimmten Aminosäure in Betracht kommen. Es soll in diesem Zusammenhange nicht unerwähnt bleiben, daß wohl die allerwenigsten der durch einfache Kristallisation gewonnenen Aminosäuren völlig rein erhalten worden sind. Dieser Umstand verdient ganz besondere Beachtung im Hinblick auf Untersuchungen, die den Zweck hatten, die quantitative Zusammensetzung bestimmter Proteine an einzelnen Aminosäuren festzustellen. Mit wenig Ausnahmen haben sich alle Angaben nach dieser Richtung als unrichtig herausgestellt, und wir können sie deshalb unerwähnt lassen.

Einen neuen Impuls erhielt die ganze Forschung der Eiweißchemie durch die von Emil Fischer ausgearbeitete „Estermethode“ zur Isolierung der Monoaminosäuren.[1]) Sie beruht im Prinzip auf der Darstellung der Ester der Aminosäuren. Diese stellen zum großen Teil Flüssigkeiten dar, die sich unter stark vermindertem Druck destillieren lassen. Durch fraktionierte Destillation läßt sich nun das große Gemisch der verschiedenartigen Monoaminosäuren trennen. Es gelingt zwar nicht, auf diesem Wege jede einzelne Aminosäure für sich zu gewinnen, wohl aber ergeben sich Fraktionen, die nur einige wenige Aminosäuren enthalten. Diese lassen sich dann durch geeignete Methoden leicht abtrennen, nachdem sie aus ihren Estern durch Verseifung wieder regeneriert worden sind. Die Einführung der Estermethode bedeutet unzweifelhaft einen Wendepunkt in der Eiweißchemie. Sie führte sofort zur Entdeckung neuer Eiweißspaltprodukte, und vor allem ermöglichte sie eine Untersuchung der verschiedenartigsten Proteine auf einheitlicher Basis. Es muß auch hervorgehoben werden, daß erst mit der Anwendung der Estermethode es möglich wurde, die einzelnen Aminosäuren mit

---

1) *Emil Fischer*, Ueber die Hydrolyse des Caseins durch Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 33, S. 151, 1901. Vgl. auch *Emil Fischer*, Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide u. Proteine (1899—1906). Berlin 1906, Julius Springer. In diesem Werke finden sich alle Arbeiten Emil Fischer's und seiner Mitarbeiter über das genannte Gebiet vereinigt.

verhältnismäßig geringer Mühe in reinem Zustande darzustellen und selbst dann nachzuweisen, wenn sie in nur geringen Mengen vorhanden sind. Es sind eine sehr große Zahl von Eiweißkörpern der verschiedensten Herkunft mit Hilfe der Estermethode untersucht worden. Diese Untersuchungen führten, wie die weiter unten mitgeteilten Ergebnisse zeigen, zu dem wichtigen Resultate, daß im großen und ganzen die verschiedenartigsten Proteine dieselben Bausteine enthalten. In den Mengenverhältnissen, in denen die einzelnen Aminosäuren vorhanden sind, bestehen allerdings, besonders wenn man die verschiedenen Klassen von Eiweißkörpern untereinander vergleicht, große Unterschiede. Ferner kann auch die eine oder andere Aminosäure ganz fehlen. Es liegt auf der Hand, daß diese Erkenntnis für unsere ganzen Vorstellungen über den Eiweißab- und -aufbau im tierischen Organismus von ausschlaggebender Bedeutung war und zu ganz neuen Fragestellungen führen mußte.[1]) Es sei gleich hervorgehoben, daß die Estermethode nicht gestattet, die Monoaminosäuren quantitativ zu bestimmen. Sie gibt nur annähernde Werte, dagegen findet man bei stets gleichartiger Durchführung der Methode bei ein und demselben Protein sehr gut übereinstimmende Ausbeuten an den einzelnen Aminosäuren. Zu vergleichenden Zwecken ist somit die Estermethode sehr gut geeignet. Es ist fraglich, ein wie großer Teil der mit Hilfe der Estermethode nachweisbaren Aminosäuren der Bestimmung entgeht, und aus diesem Grunde können wir unter Berücksichtigung der auf andere Weise bestimmten, durch die Estermethode nicht isolierbaren Spaltprodukte vorläufig nicht feststellen, ein wie großer Teil der Eiweißabbauprodukte noch unerkannt ist. Es unterliegt keinem Zweifel, daß noch Bausteine vorhanden sein müssen, deren Isolierung bis jetzt nicht geglückt ist, und über deren Art wir höchstens Vermutungen äußern können. Erwähnt sei, daß bei der Hydrolyse des Caseins mit Säuren in geringen Mengen Abbauprodukte isoliert worden sind[2]), die eine noch kompliziertere Zusammensetzung besitzen und sich vielleicht sekundär gebildet haben. Es sind dies Anhydride von Dipeptiden. Auf ihre Zusammensetzung wird später eingegangen. Ihr Vorkommen sei an dieser Stelle nur der Vollständigkeit wegen angeführt.

Wie schon erwähnt, sind mit Hilfe der Estermethode nicht alle Bausteine des Eiweißes nachweisbar. Für die Gewinnung einzelner bedarf es besonderer Methoden. Dies gilt für das Tyrosin, die Säure $C_{12}H_{26}N_2O_5$, einstweilen Diaminotrioxydodecansäure genannt,[3])

---

1) Vgl. *Emil Abderhalden*, Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **44**, S. 17, 1905. — Die Bedeutung der Verdauung der Eiweißkörper für deren Assimilation. Zentralbl. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankheiten, Jg. 5, Nr. 24, S. 647, 1904. — Zur Frage des Eiweißbedarfes. Zentralbl. f. d. gesamte Physiol. u. Pathologie d. Stoffwechsels. N. F., Nr. 8, 1906. — Bemerkungen zur Bewertung der Resultate von Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel. Ebenda, N. F., Nr. 18, 1906, u. Lehrbuch d. physiol. Chemie. Urban u. Schwarzenberg, Berlin u. Wien, 2. Auflage, 1908.

2) *Emil Abderhalden* u. *Casimir Funk*, Beitrag zur Kenntnis der beim Kochen von Casein mit 25proz. Schwefelsäure u. mit starker Salzsäure entstehenden Spaltungsprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **53**, S. 19, 1907.

3) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Notizen über Hydrolyse von Proteinstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **42**, S. 540, 1904.

für das Histidin,[1][2][3] das Arginin,[3] das Lysin,[3] das Tryptophan,[4] für das Oxyprolin[5] und ferner für das Glukosamin. Das Tyrosin ist infolge seiner Schwerlöslichkeit verhältnismäßig leicht durch einfache Kristallisation von den übrigen Aminosäuren zu trennen. Mit dem Tyrosin kristallisiert bei der Hydrolyse des Caseins ein durch Phosphorwolframsäure fällbarer Begleiter aus. Er zeigt die Zusammensetzung $C_{12}H_{26}N_2O_5$ und ist vorläufig als Diaminotrioxydodecansäure bezeichnet worden. Für die Gewinnung der drei Verbindungen Histidin, Arginin und Lysin haben Kossel und Kutscher[3] Methoden ausgearbeitet, die ihre quantitative Bestimmung gestatten, und für das Tryptophan haben Hopkins und Cole[4] in der Fällbarkeit dieser Aminosäure mit einer Lösung von Quecksilbersulfat in 5prozentiger Schwefelsäure eine Eigenschaft entdeckt, welche die Reindarstellung dieses Abbauproduktes ermöglicht hat. Das Oxyprolin ist von Emil Fischer[5] indirekt mit Hilfe der Estermethode entdeckt worden. Es wird nach Entfernung der meisten Monoaminosäuren mit Hilfe der Estermethode und darauf folgende Fällung der sog. „Diaminosäuren" mit Phosphorwolframsäure aus dem Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung isoliert. Nicht unerwähnt wollen wir in diesem Zusammenhange lassen, daß für die Glutaminsäure vor allem von Hlasiwetz und Habermann[6] eine Methode zu ihrer quantitativer Abscheidung angegeben worden ist. Sie beruht auf der Schwerlöslichkeit des Glutaminsäurechlorhydrates in Salzsäure. Die Glutaminsäure läßt sich zwar auch mit Hilfe der Estermethode nachweisen und unter Berücksichtigung der weiter unten angeführten Isolierungsmethode in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten, immerhin wird man in all den Fällen, in denen auf eine genaue Bestimmung der Glutaminsäure Wert gelegt wird, der direkten Isolierung dieser Aminosäure als salzsaures Salz den Vorzug geben.

Die folgende Tabelle gibt eine Uebersicht über diejenigen Aminosäuren, welche bis jetzt mit Sicherheit als Spaltprodukte der Proteine erkannt worden sind.

1. Glykokoll.
2. d-Alanin.
3. l-Serin.

---

1) *A. Kossel,* Ueber die basischen Eigenschaften des Zellkerns. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 22, S. 176, 1896/97.

2) *Siegmund Fränkel,* Darstellung und Konstitution des Histidins. Monatsh. f. Chemie, Bd. 24, S. 229, 1903. — *A. Kossel,* Bemerkungen zu der Mitteilung des Herrn Siegmund Fränkel: „Ueber Darstellung und Koustitution des Histidins." Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 39, S. 212, 1903. — *Herm. Pauly,* Ueber die Konstitution des Histidins. I. Mitt. Ebenda, Bd. 42, S. 508, 1904. — *Franz Knoop,* Abbau und Konstitution des Histidins. Hofmeisters Beiträge, Bd. X, S. 111, 1907.

3) *A. Kossel* u. *F. Kutscher,* Beiträge zur Kenntnis der Eiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 31, S. 165, 1900/01. — Vgl. auch *E. Schulze* u. *E. Winterstein,* Ueber die bei der Spaltung der Eiweißsubstanzen entstehenden basischen Produkte. Ergebnisse d. Physiol., Jg. 1, S. 32, 1902.

4) *F. Gowland Hopkins* u. *Sydney W. Cole,* A contribution to the chemistry of proteids. I. Preliminary study of a hitherto undescribed product of tryptic digestion. Journ. of physiol. Vol. 27, p. 418, 1901. — II. The constitution of tryptophane, and the action of bacteria upon it. Ebenda, Vol. 29, p. 451, 1903.

5) *Emil Fischer,* Ueber eine neue Aminosäure aus Leim. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 2660, 1902.

6) *H. Hlasiwetz* u. *J. Habermann,* Ueber die Proteinstoffe. Liebigs Annalen, Bd. 169, S. 150, 1873. — Vgl. auch *H. Ritthausen,* Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 99, S. 454, Bd. 103, S. 235 u. Bd. 107, S. 218.

4. d-Valin.
5. l-Leucin.
6. d-Isoleucin.
7. l-Asparaginsäure.
8. d-Glutaminsäure.
9. l-Phenylalanin.
10. l-Tyrosin.
11. l-Prolin.
12. l-Oxy-prolin.
13. l-Tryptophan.
14. l-Histidin.
15. Lysin.
16. d-Arginin.
17. $C_{12}H_{26}N_2O_5$ (l-Diaminotrioxydodecansäure).
18. Cystin.

Als Baustein mancher Proteine ist ferner das Glukosamin zu erwähnen.

Außer diesen Spaltprodukten der Proteine sind noch eine ganze Anzahl beschrieben worden. Sie seien hier nur erwähnt: Aminooxybernsteinsäure, Diaminoessigsäure, Lysatin, Lysatinin, Oxydiaminosebacinsäure, Dioxydiaminokorksäure, Leimsäure, Caseansäure und Caseinsäure.[1]) Diese Verbindungen sind alle ungenügend beschrieben und zum Teil schon als Gemische bereits bekannter Aminosäuren erkannt worden. Zum Teil läßt die ganze Darstellungsweise das Vorhandensein eines solchen Gemenges vermuten. Jedenfalls liegt vorläufig kein Grund vor, auf die eben angeführten Befunde einzugehen. Es ist zu wünschen, daß in nicht zu ferner Zeit weitere Untersuchungen über die Existenz oder Nichtexistenz der genannten Körper unter den Abbauprodukten der Proteine eine klare Entscheidung treffen mögen.

Bei der Hydrolyse der meisten Proteine mit Säuren entsteht Ammoniak. Seine Menge schwankt. Sie scheint in gewissen Beziehungen zu dem Gehalte der einzelnen Eiweißkörper an Dikarbonsäuren — Asparaginsäure und vor allem an Glutaminsäure — zu stehen. Ferner sei erwähnt, daß bei der totalen Hydrolyse der meisten Proteine sich dunkelgefärbte Produkte bilden. Man hat sie vorläufig Melanine genannt. Ueber die Art ihrer Entstehung und über ihre Zusammensetzung ist nichts Sicheres bekannt.

Mit der Feststellung, daß die Proteine ganz allgemein bei der totalen Hydrolyse Aminosäuren liefern, und daß mit wenig Ausnahmen bei den verschiedenartigsten Eiweißstoffen stets dieselben Aminosäuren gefunden werden, sind unsere Kenntnisse in der Eiweißchemie unzweifelhaft ganz wesentlich erweitert worden. Nicht unerwähnt soll allerdings an dieser Stelle bleiben, daß bezweifelt worden ist, ob alle die genannten Bausteine im Eiweiß wirklich vorgebildet vorhanden sind. Es ist die Möglichkeit betont worden, daß verschiedene Aminosäuren sich sekundär aus bestimmten Atomgruppierungen im Eiweiß bilden könnten. Es ist klar, daß, wenn diese Annahme der Wirklichkeit entsprechen würde, alle bisher ausgeführten Unter-

---

1) *Zd. H. Skraup,* Ueber die Hydrolyse des Caseins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **37**, S. 1596, 1904, und Ueber die Hydrolyse des Caseins durch Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **42**, S. 274, 1904.

suchungen auf dem Gebiete des Eiweißabbaus einen nur relativ geringen Wert beanspruchen könnten, und vor allem wäre vorläufig die Aussicht, einen Einblick in die Konstitution der Proteine zu erhalten, in die weiteste Ferne gerückt. Es liegt jedoch kein Grund vor, daran zu zweifeln, daß tatsächlich die angeführten Aminosäuren im Eiweiß als solche enthalten sind. Dafür spricht schon der Umstand, daß die totale Hydrolyse mit Säuren, Alkalien und Fermenten dieselben Resultate ergibt. Eine besondere Bedeutung kommt nach dieser Richtung dem Umstande zu, daß die Verdauung der Proteine speziell mit Trypsin bei 37° schließlich zu genau denselben Abbauprodukten führt, wie die Hydrolyse mit kochenden Säuren und auch mit Alkalien. Nun ist der Fermentabbau der denkbar mildeste Eingriff. Für die Annahme, daß auch hier sekundäre Umwandlungen eintreten, liegt nicht der geringste Anlaß vor. Gegen sie sprechen unzweifelhaft auch die Ergebnisse der unten angeführten partiellen Hydrolyse verschiedener Proteine.

Nachdem nun bekannt ist, daß die Proteine bei ihrer totalen Hydrolyse als einfachste Bausteine Aminosäuren liefern, möchten wir auch wissen, in welcher Art diese im Eiweiß untereinander verknüpft sind. Erst die genaue Kenntnis der Konstitution der Proteine kann die Grundlage für exaktere biologische Fragestellungen abgeben. Das Bestreben, einen Einblick in den Aufbau der Proteine zu erhalten, war bis jetzt von wenig Erfolg gekrönt, obgleich eine Unsumme von Arbeit zur Lösung dieses Problems aufgewendet worden ist. Der eingeschlagene Weg war der in solchen Fällen übliche. Man suchte Zwischenglieder zwischen den Proteinen selbst und den einfachsten Spaltprodukten, den Aminosäuren, zu fassen. Ganz besonders geeignet erschien zu derartigen Versuchen der fermentative Abbau der Proteine. Man kann hier in relativ langen Zeiträumen den stufenweisen Abbau des Eiweißes verfolgen. Es ist gelungen, vor allem durch Fällungsreaktionen, eine große Anzahl sich verschieden verhaltender Produkte aus Verdauungsgemischen abzuscheiden. Es ist jedoch in keinem Falle geglückt, eine Verbindung komplizierterer Natur zu isolieren, für die man den Beweis chemischer Einheitlichkeit hätte erbringen können, ja in den meisten Fällen ist die Zusammensetzung der isolierten Produkte an einfachsten Bausteinen unbekannt geblieben. Es ist klar, daß nur solche Untersuchungen für die Aufklärung der Konstitution der Proteine grundlegend sein konnten, die zu Verbindungen führten, die unzweifelhaft chemische Individuen darstellten, d. h. einheitlich waren, und deren Konstitution sich aufklären ließ. Der Grund, weshalb nach dieser Richtung Erfolge nicht zu verzeichnen waren, liegt in folgendem. Bei der partiellen Hydrolyse der Proteine entstehen neben den Aminosäuren eine sehr große Zahl von komplizierten, verschiedenartigen Abbauprodukten. Das entstehende Gemisch ist ein noch viel komplizierteres, als bei der totalen Hydrolyse. Gelingt es schon bei letzterer ohne Anwendung der Estermethode kaum, zu reinen Körpern zu gelangen, so ist nicht zu erwarten, daß es ohne besondere Methoden möglich sein sollte, die komplizierteren Produkte, die an und für sich nicht zur Kristallisation neigen, in reinem Zustande zu erhalten.

An dieser Stelle drohte die ganze Eiweißchemie auf einen toten Punkt zu geraten. Ein erfolgreiches Weiterarbeiten war erst möglich

durch das Eingreifen Emil Fischer's.[1]) Unter dem Eindruck, daß die Möglichkeit eine sehr geringe ist, aus dem komplizierten Gemisch der Abbauprodukte der partiellen Hydrolyse von Proteinen eine chemisch einheitliche Verbindung, die als Zwischenglied zwischen Eiweiß und den Aminosäuren zu betrachten wäre, zu isolieren, und daß uns ferner alle Vorstellungen über die eventuelle Beschaffenheit eines solchen Körpers und damit von seinen Eigenschaften fehlen, beschloß Emil Fischer das Studium der komplizierteren Abbauprodukte der Proteïne mit dem synthetischen Aufbau solcher Verbindungen aus mehreren Aminosäuren zu beginnen. Damit war ein prinzipiell neuer Weg in der Eiweißchemie und der Biochemie überhaupt angebahnt. Der gewöhnliche Weg in der Erforschung einer im Tier- oder Pflanzenkörper aufgefundenen Substanz oder eines Abkömmlings einer solchen war im allgemeinen bisher der, daß die Verbindung rein dargestellt und ihre Konstitution auf analytischem Wege möglichst klargestellt wurde. Dann folgte die Synthese. Sie bildete dann meist den definitiven Abschluß der ganzen Untersuchung über die chemische Natur des betreffenden Stoffes. Hier geht nun die Synthese im Gegenteil voraus. Dieser ganzen Forschungsart liegt folgender Gedanke zugrunde. Durch den synthetischen Aufbau von Verbindungen, die mehr als eine Aminosäure enthalten, sollen eine große Anzahl von Kombinationen verschiedenartiger Aminosäuren untersucht werden, deren Konstitution genau bekannt ist, und die uns Mittel und Wege an die Hand geben, auf Grund ihrer Eigenschaften unter den Abbauprodukten der Proteine analoge Verbindungen aufzufinden. Emil Fischer ging bei seinen synthetischen Arbeiten von der Annahme aus, daß im Eiweiß die Aminosäuren amidartig untereinander verknüpft sind, wobei die Frage offen bleibt, ob nicht noch andere Bindungen außerdem vorhanden sind. Erwähnt sei, daß schon früher versucht worden ist, Aminosäuren durch Anhydridbildung zu komplizierteren Verbindungen zu vereinigen, ohne daß es jedoch gelungen wäre, zu einheitlichen, definierbaren Körpern zu gelangen. Emil Fischer hat die ganze Gruppe der von ihm und seinen Mitarbeitern dargestellten Verbindungen mit dem Namen Polypeptide belegt. Nach der Anzahl der an ihrem Aufbau beteiligten Aminosäuren unterscheidet man Di-, Tri-, Tetra-, Penta- etc. peptide. Es sind bis jetzt über 100 solcher Verbindungen dargestellt worden. Zunächst waren zum Aufbau ausschließlich racemische Aminosäuren verwendet worden, später jedoch optisch aktive.

Es fragt sich nun, über welche Beweise wir verfügen, daß tatsächlich im Eiweiß die Aminosäuren in der Weise untereinander verkettet sind, wie in den Polypeptiden. Einmal ließ sich zeigen, daß eine große Anzahl von Polypeptiden durch Trypsin in ihre Komponenten zerlegt wird.[2]) [3]) Nun wissen wir, daß die Fermente außer-

1) *Emil Fischer,* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide u. Proteine. Vortrag gehalten in der Deutschen Chem. Gesellsch. am 6. Jan. 1906. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 530, 1906, und Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906), Julius Springer, Berlin 1906.

2) *Emil Fischer* u. *Peter Bergell,* Ueber die Derivate einiger Dipeptide und ihr Verhalten gegen Pankreasfermente. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 36, S. 2592, 1903. — Spaltung einiger Dipeptide durch Pankreasfermente. Ebenda, Jg. 37, S. 3103, 1904.

3) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden,* Ueber das Verhalten verschiedener

ordentlich spezifisch wirken, und daß geringe Unterschiede in der Konfiguration schon genügen, um dem Ferment den Angriff zu verwehren. Daß auch die proteolytischen Fermente außerordentlich fein eingestellt sind und nur ganz bestimmte Bindungen lösen, konnte gerade mit Hilfe der Polypeptide in besonders scharfer Weise nachgewiesen werden. Schon der Befund, daß Fermente, die Eiweiß zu den Aminosäuren abbauen, auch Polypeptide in solche zerlegen, machte es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß auch im Eiweiß die Aminosäuren amidartig untereinander verkettet sind. Es konnte ferner gezeigt werden, daß in allen Geweben Fermente vorkommen,[1][2][3][4] die Polypeptide spalten und weiterhin ergab sich, daß per os und subkutan zugeführte Polypeptide beim Hunde genau dieselben Endprodukte liefern, wie sie bei Verabreichung von Eiweiß auftreten.[5] War mit all diesen Feststellungen der Beweis, daß

Polypeptide gegen Pankreassaft und Magensaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 46, S. 52, 1905. — Ueber das Verhalten einiger Polypeptide gegen Pankreassaft. Ebenda, Bd. 51. S. 264, 1907.

1) Vgl. *Emil Abderhalden* u. *Yutaka Terauchi*, Das Verhalten einiger Peptide gegen Organextrakte. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 47, S. 466, 1906. — *Emil Abderhalden* und *Andrew Hunter*, Weitere Beiträge zur Kenntnis der proteolytischen Fermente der tierischen Organe. Ebenda, Bd. 48, S. 537, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *Peter Rona*, Zur Kenntnis der proteolytischen Fermente des Pylorus- und des Duodenalsaftes. Ebenda, Bd. 47, S. 359, 1906.

2) *Emil Abderhalden* u. *Yutaka Terauchi*, Studien über die proteolytische Wirkung der Preßsäfte einiger tierischer Organe sowie des Darmsaftes. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 49, S. 1, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *Peter Rona*, Das Verhalten von Leucyl-phenylalanin, Leucyl-glycyl-glycin und von Alanyl-glycyl-glycin gegen Preßsaft der Leber vom Rinde. Ebenda, Bd. 49, S. 31, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *Filippo Lussana:* Weitere Versuche über den Abbau von Polypeptiden durch die Preßsäfte von Zellen und Organen. Ebenda, Bd. 55, S. 390, 1908. — *Emil Abderhalden* u. *H. Deelfen*, Ueber den Abbau einiger Polypeptide durch die Blutkörperchen des Pferdes. Ebenda, Bd. 51, S. 334, 1907 und Weitere Studien über den Abbau einiger Polypeptide durch die roten Blutkörperchen und die Blutplättchen des Pferdeblutes. Ebenda, Bd. 53, S. 280, 1907. — *Emil Abderhalden* u. *Wilfred H. Manwaring*: Ueber den Abbau einiger Polypeptide durch die roten Blutkörperchen und die Blutplättchen des Rinderblutes. Ebenda, Bd. 55, S. 377, 1908.

3) *Emil Abderhalden* u. *Berthold Oppler*, Ueber das Verhalten einiger Polypeptide gegen Blut-Plasma und -Serum vom Pferde. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 53, S. 294, 1907. — *Emil Abderhalden* u. *James S. Mc. Lester:* Ueber das Verhalten einiger Polypeptide gegen das Plasma des Rinderblutes. Ebenda, Bd. 55, S. 371, 1908. — *Emil Abderhalden* u. *Peter Rona*, Das Verhalten von Blutserum und Harn gegen Glycyl-l-tyrosin unter verschiedenen Bedingungen. Ebenda, Bd. 53, S. 308, 1907.

4) *Emil Abderhalden* u. *Yutaka Terauchi*, Vergleichende Untersuchungen über einige proteolytische Fermente pflanzlicher Herkunft. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 49, S. 21, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *Alfred Schittenhelm*, Die Wirkung der proteolytischen Fermente keimender Samen des Weizens und der Lupinen auf Polypeptide. Ebenda. Bd. 49, S. 26, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *August Rilliet:* Ueber die Spaltung einiger Polypeptide durch den Preßsaft von Psalliota campestris (Champignon). Ebenda, Bd. 55, S. 395, 1908.

5) *Emil Abderhalden* u. *Peter Bergell*, Der Abbau der Polypeptide im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 39, S. 9, 1903. — *Emil Abderhalden* u. *Yutaka Terauchi*, Ueber den Abbau einiger Aminosäuren und Polypeptide im Organismus des Hundes. Ebenda, Bd. 47, S. 159, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *Franz Samuely*, Das Verhalten von Cystin, Dialanyl-cystin und Dileucyl-cystin im Organismus des Hundes. Ebenda, Bd. 46, S. 187, 1905. — Der Abbau des Leucins und des Leucyl-leucins im Organismus des Hundes. Ebenda, Bd. 47, S. 346, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *Boris Babkin*, Der Abbau des Leucyl-glycins im Organismus des Hundes. Ebenda, Bd. 47, S. 391, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *Peter Rona*, Das Verhalten des Glycyl-l-tyrosins im Organismus des Hundes bei subkutaner Zufuhr. Ebenda, Bd. 46, S. 176, 1905. — *Emil Abderhalden* u. *Karl*

die Polypeptide in engen Beziehungen zum Eiweiß und seinen höheren Abbaustufen stehen, zu einem geradezu zwingenden geworden, so mußte man doch als letzten Schlußstein der ganzen Beweisführung fordern, daß derartige Verbindungen auch unter den Eiweißspaltprodukten selbst aufgefunden werden. Dieser letzte Beweis ist denn auch geglückt,[1][2][3] und damit haben sich auch alle Voraussetzungen, von denen Emil Fischer bei seinen synthetischen Arbeiten im Gebiete der Eiweißchemie ausgegangen ist, erfüllt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß ohne die eingehende Kenntnis der synthetisch dargestellten Polypeptide es nicht möglich gewesen wäre, aus dem komplizierten Gemisch der Spaltprodukte eines unvollständig abgebauten Proteins einheitliche, kristallisierte Produkte zu isolieren, und selbst wenn es geglückt wäre, durch Zufall ein solches Produkt zu fassen, so hätte die Aufklärung seiner Konstitution große Mühe verursacht, und der Befund wäre dann wahrscheinlich auf lange Zeit hinaus vereinzelt geblieben. Nachdem nun in kurzer Zeit eine ganze Anzahl von Polypeptiden in reinem Zustand unter den Abbauprodukten der Proteine isoliert worden ist, dürfen wir mit voller Sicherheit aussprechen, daß im Eiweiß Aminosäuren amidartig verkettet sind. Diese Art der Bindung ist gewiß die überaus überwiegende. Emil Fischer weist jedoch bereits auf die Möglichkeit hin, daß auch noch andere Arten von Bindungen im Eiweiß vorhanden sein können.

Wenn wir die jetzigen Erfahrungen auf dem Gebiete der komplizierteren Eiweißspaltprodukte auf die unter dem Namen Peptone zusammengefaßten Abbaustufen der Proteine übertragen, so kommen wir zu der Vorstellung, daß sie Gemische von polypeptidartigen Verbindungen in sich schließen und auf jeden Fall keine einheitlichen Körper darstellen. Um zu zeigen, welch außerordentliche Bedeutung das Studium der Polypeptide und die damit verknüpfte Möglichkeit, kompliziertere Abbauprodukte des Eiweißes nicht nur zu fassen, sondern auch ihren Aufbau zu ermitteln, besitzt, sei schon an dieser Stelle eine Beobachtung besonders hervorgehoben. Bei der partiellen Hydrolyse des Seidenfibroïns[3]) wurde ein Produkt isoliert, das bei der totalen Hydrolyse Glykokoll, l-Tyrosin und d-Alanin lieferte, und zwar ergaben die gefundenen Mengen dieser Aminosäuren, daß von der ersteren Aminosäure zwei Moleküle und von den beiden übrigen je ein Molekül in der isolierten Verbindung vorhanden waren. Die Molekulargewichtsbestimmung ergab die Werte: 335, 340, 346, 355. Ein aus zwei Glykokoll, ein Alanin und ein Tyrosin bestehendes Tetrapeptid hat das Molekulargewicht 366,2. Da das Produkt nicht kristallisierte, war es nicht möglich, seine völlige Reinheit festzustellen und vor allem auszuschließen, daß nicht ein Gemisch von Isomeren vorlag. Interessant und wichtig ist die Beobachtung, daß diese verhältnismäßig recht einfache Verbindung Reaktionen zeigt, die allgemein als für

---

Kautzsch, Der Abbau des dl-Leucyl-glycins und des dl-Leucyl-glycyl-glycins im Organismus des Kaninchens. Ebenda, Bd. 48, S. 557, 1906.

1) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden,* Bildung eines Dipeptids bei der Hydrolyse des Seidenfibroins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 752, 1906.

2) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden,* Bildung von Dipeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch, Jg. 39, S. 2315, 1906.

3) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden,* Bildung von Polypeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3544, 1907.

die sog. Albumosen typisch angesehen werden. Das Produkt fällt aus wässeriger Lösung nach Zusatz von gesättigter Ammonsulfatlösung. Auf Zusatz von konzentrierter Kochsalzlösung tritt keine Fällung auf, wohl aber, wenn vorher etwas Salpetersäure oder Essigsäure zugefügt wird. Nun sind nach der allgemeinen Annahme die Albumosen recht hochmolekulare Verbindungen, ja sie wurden ganz allgemein als den Proteinen noch sehr nahestehend betrachtet. Sie galten als erste Abbaustufen der Proteine. Unzweifelhaft würde die Angabe, daß ein durch Abbau aus Eiweiß erhaltenes Produkt, das Reaktionen zeigt, die den Albumosen eigentümlich sind, einem Tetrapeptid in seiner Zusammensetzung entsprechen sollte, wenig Glauben finden, wenn nicht gleichzeitig der Nachweis gelungen wäre, daß sogar ein synthetisch dargestelltes Tripeptid, wenn auch noch unvollkommen, Reaktionen der Albumosen zeigt. Ein synthetisch gewonnenes Pentapeptid dagegen verhielt sich dem analytisch gewonnenen Tetrapeptid sehr ähnlich.[1]) Damit ist unzweifelhaft bewiesen, daß relativ ganz einfach zusammengesetzte Abbauprodukte der Proteine die Reaktionen der Albumosen zeigen können. Es kommt offenbar nicht auf die Größe des Moleküls an, ob ein Produkt z. B. mit Ammonsulfat fällt oder nicht, sondern vielmehr auf die Art und die Anordnung der am Aufbau der einzelnen Spaltprodukte beteiligten Aminosäuren. Das erwähnte synthetische Tri- und Pentapeptid enthalten beide Tyrosin und ebenso das durch Abbau aus Seidenfibroïn erhaltene Tetrapeptid. Es unterliegt keinem Zweifel, daß in Zukunft noch manche ähnliche Befunde zur Beobachtung kommen werden. Für unsere Vorstellungen über die partielle Hydrolyse der Proteine und speziell den fermentativen Abbau der Proteine ergibt sich aus den genannten Befunden, daß es nicht berechtigt erscheint, die Albumosen den Peptonen als Begriff direkt gegenüberzustellen. Es ist unzweifelhaft besser, den Begriff „Albumosen“ fallen zu lassen und das ganze Gemisch der Abbauprodukte, das bei einer partiellen Hydrolyse entsteht, einstweilen mit dem Sammelbegriff „Peptone“ zu bezeichnen. Diese können, falls es notwendig erscheint, dann weiter in mit Ammonsulfat etc. fällbare und nicht fällbare Produkte eingeteilt werden, wobei man sich stets zu erinnern hat, daß einfachere Produkte ausfallen können, während eventuell hoch komplizierte Verbindungen in Lösung bleiben. Jedenfalls zeigt diese eine Beobachtung, wie rasch in scheinbar komplizierte Fragen Klarheit tritt, sobald man an chemisch einheitlichen Verbindungen von sicher festgestellter Konstitution bestimmte Eigenschaften, Reaktionen nachprüfen und vergleichen kann.

Im folgenden seien die totale Hydrolyse der Proteine und die Gewinnung der dabei entstehenden Spaltprodukte nebst ihren Eigenschaften geschildert und im Anschluß daran die Resultate der partiellen Hydrolyse der Proteine angeführt, nachdem einleitend die wichtigsten Resultate der Synthese von Polypeptiden mitgeteilt worden sind.

---

1) *Emil Fischer,* Synthese von Polypeptiden. XXI. Derivate des Tyrosins und der Glutaminsäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3704, 1907.

I.

Totale Hydrolyse von Proteinen durch Säuren.

Der totale Abbau der Proteine zu den einfachsten Spaltprodukten, den Aminosäuren, ist fast ausschließlich durch Kochen mit rauchender Salzsäure vom spezifischen Gewicht 1,19 oder mit 25prozentiger Schwefelsäure herbeigeführt worden, nur ganz ausnahmsweise wurde Alkali an Stelle der Säure verwendet. Es hat sich nach reichen Erfahrungen herausgestellt, daß durch sechsstündiges Kochen mit rauchender Salzsäure der Abbau praktisch ein vollständiger ist und ebenso genügt im allgemeinen 16stündiges Kochen mit 25prozentiger Schwefelsäure. Da die verschiedenartigen Proteine sehr verschieden löslich sind, und auch eine sehr verschiedene Resistenz gegen Säuren besitzen, so zeigen sich natürlich große Unterschiede in der Raschheit, mit der die totale Hydrolyse erfolgt. Die angegebenen Zeiten sind gewissermaßen empirisch festgestellte Maximalwerte. Sie beziehen sich auf das in der angewandten Säure gelöste Eiweiß, d. h. im allgemeinen wird das zur Hydrolyse bestimmte Eiweiß, falls es in der verwendeten Säure nicht leicht löslich ist, zunächst mit ihr auf dem Wasserbade erwärmt, und erst dann beginnt das Kochen auf dem Baboblech und damit auch die Berechnung der Dauer der Hydrolyse. Nur ausnahmsweise wird bei sehr schwer löslichen Proteinen das direkte Erhitzen einsetzen, bevor vollständige Lösung des Eiweißkörpers eingetreten ist. In diesem Falle wird es eventuell nötig sein, die oben angegebenen Zeiten zu überschreiten. Eine scharfe Kontrolle, wann die Hydrolyse eine totale ist, gibt es nicht. Man kann einzig mit Hilfe der Biuretreaktion feststellen, ob noch kompliziertere Verbindungen vorhanden sind. Solange sie positiv ausfällt, wird man das Kochen fortsetzen. Tritt keine Biuretreaktion mehr auf, so beweist das nicht, daß nun nur mehr Aminosäuren vorhanden sind. Es gibt aus mehreren Aminosäuren bestehende Verbindungen, die keine Biuretreaktion geben.

Nach diesen einleitenden Bemerkungen wollen wir zur Besprechung der totalen Hydrolyse eines hypothetischen Proteins und der Isolierung seiner Spaltprodukte übergehen. Das uns vorschwebende Eiweiß soll alle Aminosäuren besitzen, die bis jetzt bekannt geworden sind. Wir halten uns an diejenige Methode, welche bis jetzt die besten Resultate liefert, nämlich die Estermethode

von Emil Fischer[1]) und gehen dann auf die Gewinnung derjenigen Aminosäuren ein, die mit Hilfe dieser Methode nicht darstellbar sind.

A. Isolierung von Glykokoll, d-Alanin, d-Valin, l-Leucin, l-Prolin, l-Asparaginsäure, d-Glutaminsäure, l-Serin, l-Phenylalanin und l-Oxyprolin.

500 g Eiweiß werden mit der dreifachen Menge rauchender Salzsäure vom spezifischen Gewicht 1,19 übergossen, das Gemisch auf dem Wasserbade unter fortwährendem Schütteln zur Lösung gebracht, und diese nunmehr 6 Stunden auf einem Baboblech am Rückflußkühler gekocht. Die dunkelviolett oder dunkelbraun gefärbte Lösung wird, falls sich ungelöste Massen vorfinden, durch ein Coliertuch abgenutscht und der Rückstand mit Wasser ausgewaschen, bis das Waschwasser ungefärbt abläuft. Die zurückbleibenden, meist dunkelbraun gefärbten Massen werden über Kalk und Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen. Das Filtrat wird mitsamt dem Waschwasser im Destillierkolben bei 40° des Wasserbades und einem Druck von etwa 15 mm stark eingeengt. Es ist vorteilhaft, wenn reichlich Glutaminsäure zu erwarten ist, und zur Untersuchung nur wenig Material zur Verfügung steht, diese Aminosäure als salzsaures Salz zur Abscheidung zu bringen. Um Wiederholungen zu vermeiden, sei auf die unten stehende Schilderung der Gewinnung der Glutaminsäure hingewiesen. Wird nicht beabsichtigt, die Glutaminsäure direkt zu isolieren, so dampft man die Hydrolysenflüssigkeit direkt zum Sirup ein. Im anderen Falle wird die Mutterlauge des Glutaminsäurechlorhydrats in der gleichen Weise behandelt. Den Sirup übergießt man mit 1500 ccm absolutem Alkohol und leitet nun bis zur Sättigung gasförmige, trockene Salzsäure ein. Es tritt hierbei Erwärmung auf. Sobald Salzsäuredämpfe aus der Flüssigkeit entweichen, unterbricht man das Einleiten, läßt den gut verschlossenen Kolben einige Zeit stehen und sättigt dann am besten die abgekühlte Flüssigkeit nochmals mit gasförmiger Salzsäure. Nach einigem Stehen wird die Flüssigkeit bei 40° des Wasserbades und bei einem möglichst geringen Druck (10—15 mm) eingeengt und zwar vorläufig auf etwa $^2/_3$ des ursprünglichen Volumens; man stellt dann den Kolben in Eis und impft mit einem Kriställchen von Glykokollesterchlorhydrat. Ist reichlich Glykokoll vorhanden, so tritt bald Kristallisation ein. Nach etwa 12 Stunden wird abgesaugt. Die Kristalle werden mit kaltem Alkohol gewaschen. Die Mutterlauge vom Glykokollesterchlorhydrat wird mit dem Waschalkohol zusammen wieder unter vermindertem Druck auf die Hälfte eingedampft und nach nochmaligem Sättigen mit gasförmiger Salzsäure wiederum durch Abkühlen und Impfen eines Kriställchens von Glykokollesterchlorhydrat die Abscheidung des salzsauren Esters des Glykokolls abgewartet. Schließlich wird die Mutterlauge dieser Kristallisation unter vermindertem Druck bis zum zähen Sirup eingeengt und unter Anwendung der gleichen Menge absoluten Alkohols die Veresterung

1) *Emil Fischer*, Ueber die Hydrolyse des Caseins durch Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 33, S. 151, 1901.

wiederholt. Wieder wird unter vermindertem Druck auf etwa $^1/_3$ Volumen eingeengt und nochmals versucht Glykokoll als Esterchlorhydrat zu gewinnen. Es ist vorteilhaft, die ganze Veresterung noch ein drittes Mal zu wiederholen. Ist kein Glykokoll vorhanden, oder findet es sich nur in geringen Mengen, so dampft man sofort zum Sirup ein und wiederholt dann in gleicher Weise die Veresterung ein- bis zweimal. Schließlich verdampft man die alkoholische Lösung der Esterchlorhydrate der Aminosäuren zum Sirup und setzt nun die Ester in Freiheit.

Um aus den Esterchlorhydraten die Ester in Freiheit zu setzen, können zwei Wege eingeschlagen werden.

1. Isolierung der freien Aminosäureester aus den Esterchlorhydraten mit Hilfe von Natronlauge und Kaliumkarbonat und gleichzeitiger Ausätherung. Der erwähnte Sirup, der die Esterchlorhydrate der Aminosäuren enthält, wird in möglichst wenig Wasser ($^1/_3$ Volumen des Sirups) gelöst, die Lösung mit Aether überschichtet und in einer Kältemischung gut abgekühlt. Der weitere Erfolg der Ausführung dieser ganzen Methode ist davon abhängig, daß man beständig unter guter Kühlung arbeitet, fortwährend rasch den abgegossenen Aether erneuert und die Aussalzung so vornimmt, daß keine großen Klumpen entstehen, sondern zuletzt ein homogenes, körniges, gut durchschüttelbares Gemisch übrig bleibt. In erster Linie ist zu beachten, daß der Kolben nicht zu viel Sirup enthält. Hat man eine größere Menge von Eiweiß hydrolysiert, dann ist es vorteilhaft, die oben angeführten Operationen in verschiedenen Portionen durchzuführen, d. h. gleich in mehreren Kolben einzudampfen, und dann jede Portion für sich auf die freien Ester zu verarbeiten. Um diese zu erhalten, wird der genannten, gut abgekühlten, mit Aether überschichteten Lösung 33-prozentige Natronlauge zugefügt. Es ist vorteilhaft, auch diese vorher zu kühlen. Sie muß langsam unter stetigem, energischem Schütteln des Kolbens in der Kältemischung zugegossen werden. Zunächst wird so viel Natronlauge zugegeben, bis die freie Salzsäure neutralisiert ist. Dann wird festes Kaliumkarbonat zugefügt, kräftig geschüttelt, der Aether abgegossen und sofort erneuert. Wieder werden Alkali und Kaliumkarbonat zugegeben. Diese Operation wird so oft wiederholt, bis schließlich das Gemisch eine einheitliche bröcklige Masse darstellt, und der Aether, der anfangs tiefgelb bis braun gefärbt war, farblos bleibt, und die Verdunstung einer Probe keinen Rückstand mehr gibt. Die Menge des zugefügten Alkalis muß natürlich so groß sein, daß die gesamte Salzsäure gebunden wird. Die vorsichtige, successive Anwendung des Alkalis ist deshalb geboten, weil die schwach-basischen Ester der Asparagin- und Glutaminsäure gegen Alkali sehr empfindlich sind. Die ätherische Lösung der Aminosäureester wird dann zunächst auf Kaliumkarbonat gegossen und nach etwa 15 Minuten langem Stehen in eine Sammelflasche hineinfiltriert. Die gesamte ätherische Lösung wird dann etwa 12 Stunden mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Aethers beginnt nunmehr die fraktionierte Destillation. Es ist empfehlenswert, den Aether nicht vollständig bei gewöhnlichem Druck abzudestillieren, sondern die letzten Reste unter vermindertem Druck bei gewöhnlicher Temperatur resp. bei 20° zu vertreiben. Man verhindert so, daß die

einfachen Monoaminosäureester, wie Glykokoll- und Alaninester, mit den letzten Mengen Aether übergehen. Geringe Mengen von Estern gehen fast stets mit in den Aether. Will man sie gewinnen, so schüttelt man den abdestillierten Aether mit verdünnter wässeriger Salzsäure durch, hebt nach einiger Zeit den Aether ab und dampft die salzsaure Lösung auf dem Wasserbade zur Trockene ein. Durch Kochen mit Bleioxyd lassen sich aus den salzsauren Salzen die freien Aminosäuren gewinnen, auch kann man den Rückstand event. gleich mit Alkohol übergießen und in diesen gasförmige, trockene Salzsäure einleiten, um etwa vorhandenes Glykokoll in der oben schon erwähnten Weise als Esterchlorhydrat nachzuweisen.

2. Isolierung der Aminosäureester aus den Esterchlorhydraten mit Hilfe von Natriumalkoholat.[1]) Die alkoholische Lösung der Esterchlorhydrate der Aminosäuren wird genau auf ein bestimmtes Volumen gebracht, und in einem aliquoten Teil der Chlorgehalt durch Titration bestimmt. Mit der auf die gesamte Chlormenge berechneten Menge Natrium, gelöst in Aethylalkohol, werden nun die Ester in Freiheit gesetzt. Das ausfallende Kochsalz wird abfiltriert resp. abzentrifugiert. Event. wird vorher durch Zusatz von Aether die Abscheidung des Kochsalzes vervollständigt. Die alkoholische Lösung der freien Ester wird nunmehr der fraktionierten Destillation unterworfen.

Fraktionierte Destillation der Monoaminosäureester.

Im allgemeinen genügt es, folgende Fraktionen aufzufangen: 1. Fraktion bis 60° des Wasserbades bei etwa 12 mm Druck. 2. Fraktion bis 100° des Wasserbades bei etwa 12 mm Druck. 3. Fraktion bis 100° des Wasserbades bei etwa 0,1—0,5 mm Druck. 4. Fraktion bis 175° des Oelbades bei 0,1—0,5 mm Druck. Die Erfahrung hat gezeigt, daß durch diese Fraktionierung, die event. wiederholt werden kann, eine genügende Trennung der Aminosäureester herbeigeführt wird. Hat man die Ester nach der zweiten Methode in Freiheit gesetzt, dann lohnt es sich bei 35° des Wasserbades und 12 mm Druck den gesamten Alkohol mit geringen Mengen von Glykokoll- und Alaninester vermischt überzutreiben und dann eine besondere Fraktion bis 60° des Wasserbades aufzufangen. Die Verarbeitung der einzelnen Fraktionen geschieht, wie folgt:

Fraktion I: Sie enthält hauptsächlich die Ester des Glykokolls und Alanins und höchstens geringe Mengen von Prolin-, Valin- und Leucinester. Ist das Glykokoll schon früher, wie oben erwähnt, entfernt worden, so findet man hier nur ganz geringe Glykokollmengen. Zur Verseifung der Ester werden sie mit etwa der 6—8fachen Menge Wasser übergossen und so lange nach Zugabe von Siedestäbchen am Rückflußkühler gekocht, bis die alkalische Reaktion verschwunden ist. Es dauert dies etwa 6 bis 8 Stunden. Nunmehr wird die ganze wässerige Lösung der Aminosäuren unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol zur Entfernung von etwa vorhandenem Prolin ausgekocht. Der alkoholische Auszug wird mit den

1) *Emil Abderhalden* u. *Otto Rostoski*, Beitrag zur Kenntnis des Bence-Jones'schen Eiweißkörpers. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 46, S. 125, 1905.

entsprechenden Lösungen aus den zwei nächsten Esterfraktionen vereinigt und dient dann zur Darstellung des Prolins. Die in Alkohol unlöslichen Aminosäuren werden nunmehr getrocknet und gewogen Einen aliquoten Teil übergießt man mit etwa der 5fachen Menge absoluten Alkohols, leitet gasförmige. trockene Salzsäure ein, kühlt auf 0° ab und impft mit einem Kriställchen von Glykokollesterchlorhydrat. Ist Glykokoll vorhanden, dann wird am besten die ganze Fraktion auf diese Weise von dieser Aminosäure befreit. Die Mutterlauge des Glykokollesterchlorhydrats wird dann unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Nunmehr werden die Ester aus den Esterchlorhydraten nach einer der beiden genannten Methoden in Freiheit gesetzt, und die freien Ester durch Kochen mit Wasser wieder verseift. Die Lösung wird hiernach eingedampft. Zurück bleibt meist reines Alanin. Etwa beigemischtes Valin und Leucin können durch fraktionierte Kristallisation entfernt werden. Zur Trennung von Alanin und Glykokoll kann auch die Schwerlöslichkeit des Glykokollpikrats benützt werden.

Fraktion II: Die durch Verseifung der Ester, die in gleicher Weise, wie bei Fraktion I herbeigeführt wird, gewonnene Lösung von Aminosäuren zeigt bei reichlichem Vorhandensein von Leucin Abscheidung dieser Aminosäure in Form blättriger Kristalle. Sie werden abgesaugt. Ihre Mutterlauge wird nunmehr am besten unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgekocht. Der in Alkohol unlösliche Teil der Aminosäuren wird in heißem Wasser gelöst und mit Tierkohle gekocht. Beim Abkühlen fällt Leucin aus, dessen Menge durch Einengen vermehrt werden kann. Der Gang der weiteren Untersuchung besteht in der Darstellung möglichst zahlreicher Kristallfraktionen. Sie werden alle getrocknet und der Schmelzpunkt jeder einzelnen bestimmt. Die ersten Fraktionen bestehen meist aus reinem Leucin plus Isoleucin, dann folgen Gemische von Leucin und Valin und dann solche von Valin, Alanin und Glykokoll. Letzteres wird aus den am niedrigst schmelzenden Fraktionen am besten als Esterchlorhydrat abgeschieden. Leucin, Isoleucin, Valin und Alanin trennt man am besten durch Darstellung ihrer Kupfersalze. Das schwerlösliche, blaßblaue Kupfersalz des Leucins läßt sich relativ leicht von den übrigen Kupfersalzen abscheiden. Die Bestimmung des Gehaltes des Kupfersalzes an Kupfer, die rasch auszuführen ist, gibt einen Ueberblick über das etwa vorhandene Gemisch an Aminosäuren. Isoleucinkupfer ist löslich in Methylalkohol und läßt sich so isolieren. Schwer trennbar ist das Gemisch von Valin und Alanin. Eine Kontrolle über die Reinheit liefert hier vor allem die Bestimmung des Drehungsvermögens der freien Aminosäure in Salzsäure. Eine absolut scharfe Trennung von Leucin, Isoleucin, Valin und Alanin gibt es vorläufig nicht, man wird stets Zwischenfraktionen erhalten, die zwar ganz überwiegend aus einer bestimmten Aminosäure bestehen, jedoch noch nicht ganz rein sind. In diesem Sinne sind auch die angegebenen Ausbeuten an einzelnen Aminosäuren bei der Hydrolyse verschiedener Proteine zu betrachten.

Der in Alkohol lösliche Teil der Aminosäuren wird mit den aus Fraktion I und III erhaltenen alkoholischen Auszügen vereinigt.

Fraktion III: Auch diese Esterfraktion wird durch Kochen mit Wasser verseift. Bei den meisten Proteinen findet man hier

eine reichliche Abscheidung von Leucin und Isoleucin. Von den Kristallen wird abfiltriert, das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft und der Rückstand auch hier mit absolutem Alkohol ausgekocht. Der in Alkohol unlösliche Teil besteht bei guter Fraktionierung der Ester im wesentlichen nur aus Leucin, Isoleucin und Valin. Die Trennung dieses Gemisches erfolgt hier, wie bei Fraktion II, durch fraktionierte Kristallisation der Aminosäuren selbst oder ihrer Kupfersalze.

Es sei hier noch erwähnt, daß zur genauen Identifizierung und eventuell auch zur völligen Reinigung eines der weiter unten zu beschreibenden Derivate dargestellt werden kann. Meist genügen die Feststellung des Schmelzpunktes, des optischen Verhaltens (spezifische Drehung) und die Analyse.

Die alkoholischen Auszüge von Fraktion I, II und III werden vereinigt. Beim Stehen fallen erneut kristallinische Produkte aus, deren Menge sich noch vermehrt, wenn man die Lösung etwas einengt. Es handelt sich um mitgelöste, in absolutem Alkohol in reinem Zustand unlösliche Aminosäuren. Am besten dampft man die alkoholische Lösung unter vermindertem Druck völlig zur Trockene ein und löst nun den Rückstand wieder in absolutem Alkohol. Es bleibt stets ein größerer Teil ungelöst. Der ganze Prozeß wird wiederholt und zwar so lange, bis der ganze jeweilen verbleibende Destillationsrückstand sich vollständig in Alkohol löst. Die in Alkohol unlöslichen Produkte werden in Wasser gelöst, fraktioniert und nach denselben Prinzipien untersucht, wie sie bei Fraktion I—III oben angegeben sind. Meist findet man neben geringen Mengen von Leucin, Valin, Alanin auch Glykokoll. Die alkoholische Lösung enthält das nunmehr ziemlich reine Prolin und zwar sowohl das optisch-aktive Prolin als auch seine Racemform. Die Menge der letzteren schwankt natürlich sehr, da ihre Bildung mit der angewandten Methode der Hydrolyse zusammenhängt. Beide Formen lassen sich gut trennen, indem das Kupfersalz des l-Prolins im Gegensatz zu dem des racemischen Prolins, in absolutem Alkohol löslich ist. Die alkoholische Lösung des Prolins wird zur Trennung des l- vom dl-Prolins unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft und der Rückstand gewogen. Hierauf wird er in Wasser gelöst, mit überschüssigem, frisch gefälltem Kupferoxyd gekocht, die blaue Lösung filtriert und wieder unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Der meist etwas sirupöse Rückstand wird nunmehr mit absolutem Alkohol ausgekocht und vom Ungelösten abfiltriert. Das blaue alkoholische Filtrat wird konzentriert und stehen gelassen. Bald beginnt Kristallisation von l-Prolinkupfer. Es kristallisiert nur ein Teil des in Alkohol löslichen Kupfersalzes. Ein Teil bleibt sirupös und besteht entweder aus Zersetzungsprodukten des Prolins oder aus anderen noch unbekannten Produkten. Das in Alkohol unlösliche Kupfersalz wird aus Wasser umkristallisiert. Die lufttrockenen Kristalle enthalten 2 Moleküle Wasser, die erst bei 120° entweichen. Die freie Aminosäure läßt sich durch Zerlegung des Kupfersalzes mit Schwefelwasserstoff leicht gewinnen.

Fraktion IV: Sie enthält die Ester des Serins, Phenylalanins, der Asparagin- und der Glutaminsäure, falls letztere nicht schon früher als Hydrochlorat abgeschieden worden ist. Zunächst wird

der Phenylalaninester entfernt,[1]) indem das Estergemisch mit etwa der fünffachen Menge Wasser versetzt wird. Ist viel Phenylalaninester vorhanden, so fällt er in Form von Tropfen aus. Die wässerige Lösung erscheint dann milchig getrübt. Die übrigen Ester dieser Fraktion sind in Wasser leicht löslich. Nun wird das Gemisch mit Aether geschüttelt, um den Phenylalaninester abzutrennen. Er geht in den Aether über. Die ätherische Schicht wird im Scheidetrichter abgetrennt. Durch mehrmaliges Waschen mit dem gleichen Volumen Wasser werden mitgelöste Ester der übrigen Aminosäuren entfernt. Der Aether wird nun abdestilliert, der Rückstand gewogen und dann durch wiederholtes Verdampfen mit rauchender Salzsäure verseift. Aus dem verbleibenden salzsauren Phenylalanin erhält man durch Uebergießen der wässerigen Lösung mit Ammoniak, Eindampfen der Lösung und Auslaugen des gebildeten Chlorammons mit eiskaltem Wasser das freie Phenylalanin, das sich durch Umkristallisieren aus heißem Wasser leicht reinigen läßt. Empfehlenswert ist es, das salzsaure Phenylalanin selbst aus Salzsäure umzukristallisieren und zu reinigen. Erfahrungsgemäß werden dann die Ausbeuten an Phenylalanin besser.

Die wässerige Lösung der übrigen Aminosäureester wird mit den zum Ausziehen der ätherischen Lösung verwendeten Waschwässern vereinigt, und das Gemisch dann durch Kochen mit Baryt verseift. Am besten wird etwa die doppelte Gewichtsmenge an reinem, umkristallisiertem Baryt direkt in die wässerige Lösung eingetragen. Zweistündiges Erwärmen auf dem Wasserbade genügt. Man läßt nun am besten die verseifte Lösung mehrere Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Allmählich kristallisieren neben Baryt feine Kristalldrusen aus. Sie bestehen aus dem Baryumsalz der racemischen Asparaginsäure. Es wird abfiltriert, durch Kochen mit Schwefelsäure zersetzt, und aus verdünnter Lösung die überschüssige Schwefelsäure quantitativ mit Barytwasser entfernt. Beim Eindampfen des Filtrats von Baryumsulfat erhält man dann direkt reine Asparaginsäure. Aus der Mutterlauge vom asparaginsauren Baryt fällt man den Baryt quantitativ mit Schwefelsäure und engt dann das Filtrat vom Baryumsulfat am besten unter vermindertem Druck stark ein. Durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure bis zur Sättigung und Aufbewahren der Lösung bei 0° scheidet man nunmehr die Glutaminsäure als Chlorhydrat ab. Die Kristallmasse wird nach 48 Stunden auf Coliertuch abgenutscht, mit kalter Salzsäure gewaschen, scharf abgepreßt, aus heißer Salzsäure umkristallisiert und schließlich über Kalk und Schwefelsäure getrocknet. Die Abscheidung des salzsauren Salzes der Glutaminsäure aus der Mutterlauge der ersten Kristallisation wird nach weiterem Einengen so lange wiederholt, bis eine solche nicht mehr eintritt. Die Mutterlauge des Glutaminsäurechlorhydrats und zwar diejenige des Rohproduktes plus derjenigen des umkristallisierten Salzes wird unter vermindertem Druck völlig zur Trockene verdampft, der Rückstand wiederholt in Wasser aufgenommen und wieder eingedampft, um möglichst viel Salzsäure zu entfernen. Dann wird der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung so lange mit gelbem Bleioxyd gekocht, bis keine Chlorreaktion mehr auftritt, filtriert, und

---

1) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Hydrolyse des Oxyhämoglobins durch Salzsäure. Zeitschr. f.. physiol. Chemie, Bd. 36, S. 268. 1902.

das Filtrat mit Schwefelwasserstoff vom gelösten Blei befreit. Das Filtrat vom Bleisulfid enthält Asparaginsäure und Serin. Durch Einengen wird erstere abgeschieden. Es ist stets schwierig, das Serin in reinem Zustand zu erhalten. Am besten gelingt seine Abscheidung noch, wenn man nach Entfernung der Hauptmenge der Asparaginsäure durch Kristallisation die saure Lösung mit Normalnatronlauge genau neutralisiert und nunmehr einengt. Es gelingt so oft, Serin zur Kristallisation zu bringen. Wiederholt wurde mit Vorteil die β-Naphthalinsulfomethode zur Isolierung des Serins angewandt.

Außer den genannten Aminosäuren sind keine anderen mit Hilfe der Estermethode isoliert worden, und man gewinnt den Eindruck, daß andere noch unbekannte Spaltprodukte der Proteine kaum noch in dem mit dieser Methode erhältlichen Aminosäuregemisch enthalten sind. Nicht ganz aufgeklärt ist der sirupöse Teil des aktiven Prolinkupfers und ferner die Mutterlauge der Asparaginsäure. Neben dem Serin und oft statt des zu erwartenden Serins findet sich häufig ein eigenartig riechender Sirup von süßsäuerlichem Geschmack, der allen Bemühungen, Kristallisation einzuleiten, trotzt. Es liegt nahe, an verunreinigtes und vielleicht durch die zum Teil nicht ganz gleichgültigen Prozeduren zersetztes Serin zu denken.

Bei der Destillation der Ester verbleibt stets ein mehr oder weniger umfangreicher Rückstand. Er erstarrt meist nach dem Abkühlen und stellt dann eine zähe, hell- bis dunkelrotbraun gefärbte Masse dar, die anfangs noch stark nach Aminosäureestern riecht. Sie enthält neben unbekannten Zersetzungsprodukten stets in geringer Menge Anhydride von Aminosäuren. So ist wiederholt Leucinimid,[1]) das sicher sekundär aus Leucinester entstanden ist, aufgefunden worden. Aus diesem Rückstand kann man noch sehr beträchtliche Mengen von Glutaminsäure isolieren,[2]) indem man ihn in Wasser löst und die Lösung mit überschüssigem Baryt mehrere Stunden (bis 16 Stunden) am Rückflußkühler kocht. Nach genauer Entfernung des Baryts wird das Filtrat des Baryumsulfats stark eingeengt, gasförmige Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet und abgekühlt. Bald kristallisiert Glutaminsäurechlorhydrat aus. Die Mutterlauge der ersten Kristallisation wird auch hier eingeengt und die Abscheidung wiederholt. Das gesamte rohe Glutaminsäurechlorhydrat wird dann aus Salzsäure umkristallisiert. Es hat sich ergeben, daß man bei sorgfältiger Ausführung der Befreiung der Ester aus den Chlorhydraten unter Aufarbeitung des Destillationsrückstandes in der oben geschilderten Form beinahe ebenso große Ausbeuten an Glutaminsäure erhalten kann, wie bei der direkten Bestimmung. Häufig findet man im Destillationsrückstand mehr Glutaminsäure als im destillierten Teil der Ester. Neben Glutaminsäure wurden in geringen Mengen auch Leucin und Phenylalanin gefunden. Andere Verbindungen sind bis jetzt dagegen nicht mit Sicherheit isoliert worden.

Die Ausbeute an den genannten Aminosäuren ist keine auch nur annähernd quantitative. Schon bei der Infreiheitsetzung der Ester wird stets ein Teil der Ester, speziell der einfacheren Amino-

1) Vgl. *Emil Abderhalden.* Hydrolyse des kristallisierten Oxyhämoglobins aus Pferdeblut. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 37, S. 484, 1903.

2) *Emil Abderhalden* u. *Otto Rostoski,* Die Monoaminosäuren des „Edestins" aus Baumwollsamen und dessen Verhalten gegen Magensaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 44, S. 265, 1905.

säuren, wie des Glykokolls und Alanins, in Wasser gelöst bleiben und nicht vollständig ausgesalzen werden. Ein Teil der Ester wird auch unter dem Einfluß des Alkalis verseift. Es ist einstweilen nicht möglich, abzuschätzen, wie groß diese Verluste sind. Jedenfalls erhält man bei guter Durchführung des ganzen Prozesses bei ein und demselben Eiweißkörper stets recht ähnliche Werte, und somit ist die Estermethode nicht allein zum qualitativen Nachweis der genannten Aminosäuren sehr brauchbar, sie liefert vielmehr auch sehr gut untereinander vergleichbare Werte bei der Untersuchung verschiedenartiger Proteine.

Die Ausbeute an den genannten Aminosäuren kann erheblich verbessert werden, wenn der ganze Veresterungsprozeß noch ein- bis zweimal wiederholt wird.[1]) Zu diesem Zwecke wird der Rückstand, der nach dem Aussalzen der Aminosäureester bleibt, am besten gleich in Wasser gelöst und gasförmige Salzsäure eingeleitet. Vom ausfallenden Chlorkalium wird abfiltriert und das Filtrat so lange eingeengt, bis Kristallisation erfolgt. Dieser Prozeß wird unter jedesmaliger Entfernung der ausgeschiedenen Salze so lange fortgesetzt, als die Kristallmassen sich noch frei von organischer Substanz erweisen. Beginnen solche mit auszufallen, so wird die ganze Masse mit Alkohol übergossen und wieder gasförmige Salzsäure eingeleitet. Hierbei geht die organische Substanz vollständig in Lösung, ungelöst bleiben die anorganischen Salze (KCl). Von diesen wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck bei 40° des Wasserbades zur Trockne verdampft. Nun wird die Veresterung wiederholt. Hierbei setzt sich wiederum Chlorkalium ab, das durch Filtration entfernt wird, und nunmehr ist der Gang der Verarbeitung genau der gleiche, wie er oben bei der ersten Veresterung geschildert worden ist. Die Ester werden wiederum in Freiheit gesetzt und genau so fraktioniert, wie es oben angegeben ist. Man kann nun den ganzen Prozeß nochmals wiederholen und erhält immer noch Aminosäureester.

Der von den genannten Aminosäureestern, wie beschrieben, möglichst befreite Rückstand kann weiter verarbeitet werden. Er hat zur Darstellung des Oxyprolins[2]) gedient. Zur Gewinnung dieser Aminosäure wird in der schon geschilderten Weise der beim Ausäthern der Ester verbleibende Rückstand möglichst von Salzen befreit, ohne jedoch von neuem zu verestern. Die Salze werden durch Einengen des in Wasser gelösten Rückstandes und Einleiten von gasförmiger Salzsäure möglichst entfernt, und schließlich die überschüssige Salzsäure unter vermindertem Druck möglichst verdampft. Nun wird der Rückstand in so viel Wasser gelöst, daß die Lösung etwa 1 Proz. an organischer Substanz enthält und so viel Schwefelsäure zugefügt, bis die Lösung etwa 5 Proz. davon aufweist. Nun wird mit einer etwa 10proz. Lösung von Phosphorwolframsäure gefällt, der Niederschlag scharf abgenutscht und schließlich bei etwa 300 Atmosphären Druck auf der hydraulischen Presse völlig ausgepreßt. Es hinterbleibt eine steinharte Masse, die sich leicht pulvern läßt.

1) *Emil Abderhalden,* Hydrolyse des kristallisierten Oxyhämoglobins aus Pferdeblut. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 37, S. 484, 1903. — Hydrolyse des Edestins. Ebenda, Bd. 37, S. 499, 1902.

2) *Emil Fischer,* Ueber eine neue Aminosäure aus Leim. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 2660, 1902.

Durch Zerlegen mit Baryt können aus dem Phosphorwolframsäureniederschlag die unter dem Namen „Hexonbasen“ zusammengefaßten Aminosäuren isoliert werden, nämlich Histidin, Lysin und Arginin. Die Methoden der Darstellung dieser Verbindungen sind weiter unten beschrieben.

Im Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung wird durch Baryt die überschüssige Phosphorwolframsäure gefällt und der überschüssige Baryt quantitativ mit Schwefelsäure entfernt. Das Filtrat vom Baryumsulfat wird hierauf unter vermindertem Druck stark eingeengt. Die Lösung enthält noch Salzsäure. Um diese zu entfernen, schüttelt man die Flüssigkeit mit überschüssigem Silbersulfat, filtriert dann ab, fällt das gelöste Silber genau mit Salzsäure und die Schwefelsäure mit Baryt. Das Filtrat vom Baryumsulfat wird nunmehr unter vermindertem Druck möglichst stark eingeengt und dann im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure vollends bis zum Sirup eingedunstet. Nach längerem Stehen tritt Kristallisation ein. Zum Nachweis des Oxyprolins ist die β-Naphthalinsulfoverbindung auch sehr geeignet.

Wie schon oben angedeutet, wird bei reichlichem Vorhandensein von Glutaminsäure diese am besten direkt als salzsaures Salz abgeschieden und erst dann die Veresterung der übrigen Aminosäuren vorgenommen. Hat man genügend Protein zur Verfügung, so ist es vorteilhaft, die Glutaminsäure in einer besonderen Portion zu bestimmen. Am besten wählt man zur Hydrolyse rauchende Salzsäure und verfährt, wie oben angegeben. Die Hydrolysenflüssigkeit, die meist dunkel gefärbt ist, wird mit ziemlich viel Tierkohle aufgekocht, filtriert und unter vermindertem Druck stark eingeengt. Nach Einleiten von gasförmiger Salzsäure wird die salzsaure Lösung nach Einimpfen eines Kriställchens von Glutaminsäurechlorhydrat bei 0° aufbewahrt. Bald erfolgt Kristallisation. War die Lösung nicht zu stark eingeengt und nicht zu sehr verunreinigt, so gelingt es leicht, große, reine Kristalle von Glutaminsäurechlorhydrat zu gewinnen. Im anderen Falle erhält man sehr feine Kriställchen. Diese schließen unter sich stets Mutterlauge ein und lassen sich meist nicht gut absaugen und abpressen. Oft erfolgt auch die Kristallisation recht unvollkommen. Es tritt diese Erscheinung besonders unangenehm dann auf, wenn die salzsaure Lösung sehr dunkel gefärbt ist. In diesen Fällen wird die Lösung mit Wasser verdünnt, unter vermindertem Druck völlig eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und wieder verdampft, um möglichst viel Salzsäure zu entfernen. Man kann nun oft durch Kochen mit Tierkohle völlige Entfärbung herbeiführen. Gelingt dies nicht, dann wird die Lösung mit Kupferoxydul im Ueberschuß geschüttelt und so die Hauptmenge der Salzsäure entfernt. Nun wird abfiltriert und der Rückstand so lange mit Wasser gewaschen, bis eine Probe des Filtrats beim Einengen keinen organischen Rückstand mehr hinterläßt. Nunmehr wird die schwach grünblau gefärbte Lösung durch Einleiten von Schwefelwasserstoff vom gelösten Kupfer befreit. Nach der Filtration erhält man nun eine nur leicht gelb gefärbte Lösung, aus der nach dem Einengen und Einleiten von gasförmiger Salzsäure nunmehr das Glutaminsäurechlorhydrat leicht und vollständig in mehreren Kristallfraktionen abzuscheiden ist. Schließlich werden diese vereinigt und aus Salzsäure umkristallisiert. Es ist klar, daß nur das ganz reine Produkt als Ausbeute berechnet werden darf. Das unreine Produkt enthält stets

Beimengungen. Es sei gleich hier erwähnt, daß man auch nach erfolgter Hydrolyse mit Schwefelsäure in gleicher Weise die Glutaminsäure bestimmen kann, indem man nach Entfernung der Schwefelsäure mit Baryt in das stark konzentrierte Filtrat des Baryumsulfats gasförmige Salzsäure bis zur Sättigung einleitet. Gewöhnlich wird vorher noch das Tyrosin abgeschieden und gleichzeitig bestimmt.

B. Isolierung von Tyrosin und der Säure $C_{12}H_{26}N_2O_5$ (Diaminotrioxydodecansäure).[1])

Zur quantitativen Bestimmung des Tyrosins wählt man am besten die Hydrolyse mit 25proz. Schwefelsäure. 16stündiges Kochen am Rückflußkühler genügt. Das meist dunkelgelb gefärbte Hydrolysat wird mit Baryt quantitativ von der Schwefelsäure befreit und der abfiltrierte oder besser abzentrifugierte Baryumsulfatniederschlag so lange mit Wasser ausgekocht, bis eine Probe des Filtrats keine Reaktion mit Millon's Reagens mehr gibt. Nun werden die Waschwässer mit dem ersten Filtrat des Baryumsulfatniederschlages vereinigt und eingeengt, bis Kristallisation eintritt. Dieser Prozeß wird nach Entfernung der Kristalle wiederholt und zwar so lange, als die jeweilige Mutterlauge noch eine Reaktion auf Tyrosin gibt. Die vereinigten Kristallmassen, die noch sehr unrein sind, werden aus heißem Wasser unter Anwendung von Tierkohle umkristallisiert. Die Mutterlauge des Tyrosins kann, wie oben erwähnt, zur Darstellung von Glutaminsäure verwendet werden, auch können die übrigen oben erwähnten Aminosäuren unter Anwendung der Estermethode bestimmt werden. Erwähnt sei, daß man das Tyrosin auch dann isolieren kann,[2]) wenn zur Hydrolyse rauchende Salzsäure verwendet worden ist. In diesem Falle wird das Hydrolysat unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand wiederholt in Wasser aufgenommen, und die Lösung wieder verdampft, um möglichst viel Salzsäure zu entfernen. Nun wird der Rückstand wieder in Wasser gelöst, die Lösung mit Tierkohle gekocht, filtriert und das Filtrat auf ein bestimmtes Volumen gebracht. In einem aliquoten Teil der gesamten Flüssigkeit wird der Chlorgehalt titrimetrisch festgestellt und nun durch Zusatz der berechneten Menge 33 proz. Natronlauge in der Kälte die Salzsäure in der Hauptmenge der Flüssigkeit neutralisiert. Es fällt sofort Tyrosin aus.[3])

Wie schon erwähnt, ist das Rohtyrosin meist sehr unrein und oft sehr schwer zu reinigen. Diese Beobachtung wurde speziell bei dem aus Casein gewonnenen Tyrosin gemacht. Ihre weitere Verfolgung ergab, daß dem Tyrosin Körper beigemischt waren, die mit

---

1) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Notizen über Hydrolyse von Proteinstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 42, S. 540, 1904.

2) *Emil Abderhalden* u. *Yutaka Teruuchi*, Notiz zur Darstellung von Tyrosin aus Seide. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 48, S. 528, 1906.

3) Für präparative Zwecke, speziell zur Darstellung von Tyrosin aus Seide, ist diese Methode sehr vorteilhaft und kann insofern vereinfacht werden, als die Menge der Natronlauge nicht berechnet zu werden braucht, indem das Ausfallen des Tyrosins selbst anzeigt, wann genügend Natronlauge vorhanden ist. Uebrigens können aus der Mutterlauge des Tyrosins die Salze durch Einleiten von Salzsäure und Einengen entfernt und schließlich die übrigen oben erwähnten Aminosäuren durch Anwendung der Estermethode noch gewonnen werden.

Phosphorwolframsäure fällbar sind. Zwei dieser Verbindungen sind isoliert worden. Die eine erwies sich als Lysin und die andere zeigte die Zusammensetzung $C_{12}H_{26}N_2O_5$. Das erstere, das an und für sich in Wasser leicht löslich ist, war offenbar in Form einer schwer löslichen Kombination dem Tyrosin beigemischt gewesen. Sie tritt offenbar nicht immer auf, denn sie ist später nur noch einmal zur Beobachtung gelangt. Die Menge des Lysins war auch gering. Die andere, erwähnte Aminosäure, die gleichfalls durch Fällung mit Phosphorwolframsäure vom Tyrosin abgetrennt werden kann, ist schwer löslich in Wasser und tritt in größerer Menge auf (im Casein ist etwa 1 Proz. davon enthalten). Sie wird aus dem Phosphorwolframsäureniederschlag durch dessen Zerlegung mit Baryt gewonnen. Zunächst läßt sich durch Umkristallisieren des Rohtyrosins aus heißem Wasser ein Teil des Tyrosins leicht entfernen, die Mutterlauge gibt dann Fraktionen, die mit Phosphorwolframsäure fallen. Am besten wird die Mutterlauge der ersten reinen Tyrosinfraktionen nach Zugabe von Schwefelsäure, bis die Lösung 5 Proz. davon enthält, direkt mit Phosphorwolframsäure gefällt. Die Säure $C_{12}H_{26}N_2O_5$ ist offenbar nicht die einzige vorhandene Verbindung dieser Art. In ihrer Mutterlauge scheinen sich noch andere, noch nicht genau untersuchte, homologe Verbindungen zu befinden.

C. Isolierung des Cystins.[1])

Auch hier wird am besten mit rauchender Salzsäure hydrolysiert. Das meist dunkel gefärbte Hydrolysat wird durch Kochen mit Tierkohle möglichst entfärbt und das Filtrat mit 33 proz. Natronlauge bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Nach längerem Stehen in der Kälte tritt Kristallisation ein. Am besten wartet man mehrere Tage zu und filtriert dann ab. Der Filterrückstand enthält im wesentlichen Tyrosin und Cystin. Um die beiden Aminosäuren zu trennen, wird das Gemisch in heißem, 10 proz. Ammoniak gelöst. die Lösung abgekühlt, und nun Eisessig bis zur schwach alkalischen oder neutralen Reaktion zugegeben. Es fällt zunächst Tyrosin aus. Zur Abscheidung des Cystins wird die Mutterlauge des Tyrosins mit Eisessig übersättigt. Das erhaltene Cystin darf mit Millon's Reagens keine Reaktion mehr geben. Tritt Rotfärbung ein, dann muß die Abtrennung in gleicher Weise nochmals wiederholt werden.

D. Isolierung des Tryptophans.[2])

Zur Gewinnung des Tryptophans ist die Hydrolyse der Proteine mit Säuren nicht geeignet. Zu seiner Darstellung verwendet man

1) *K. A. H. Moerner*, Cystin, ein Spaltungsprodukt der Hornsubstanz. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, S. 595, 1899. — Zur Kenntnis der Bindung des Schwefels in den Proteinstoffen. Ebenda, Bd. 34, S. 207, 1901/02. — *E. Friedmann*, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge. 1. Mitt. Ueber die Konstitution des Cystins. Hofmeister's Beiträge. Bd. III, S. 1, 1902. — *Emil Abderhalden*, Hydrolyse des kristallisierten Oxyhämoglobins aus Pferdeblut. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 37, S. 484, 1903.

2) *F. Gowland Hopkins* u. *Sydney W. Cole*, A contribution to the chemistry of proteids. I. Preliminary study of a hitherto undescribed product of tryptic di-

am besten durch Trypsin verdautes Eiweiß. 6—8 tägige Dauer der Fermenthydrolyse genügt meistens. Eine Kontrolle, ob genügend Tryptophan abgespalten ist, gibt die Bromreaktion, die nur von der freien Aminosäure gegeben wird und deren Intensität uns einen ungefähren Anhaltspunkt gibt, wann die größte Menge Tryptophan frei in der Verdauungsflüssigkeit vorhanden ist. Nun wird die Verdauungsflüssigkeit auf 80° erwärmt, filtriert, und dann das klare Filtrat mit 5 Volumenprozent Schwefelsäure und einem Ueberschuß einer 10 proz. Quecksilbersulfatlösung in 5 volumenprozentiger Schwefelsäure versetzt. Es entsteht ein voluminöser Niederschlag. Er wird abgesaugt, mit 5 proz. Schwefelsäure gewaschen, dann in Wasser suspendiert und unter Erwärmung mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Nach Vertreiben des Schwefelwasserstoffs aus dem Filtrat des Quecksilbersulfids durch Kohlensäure wird die Lösung wiederum mit 5 Proz. ihres Volumens an Schwefelsäure versetzt und mit so viel Quecksilbersulfatlösung, daß sich gerade ein zusammenhängender Niederschlag bildet. Dieser wird nach einer halben Stunde abgesaugt. Es gelingt so, das zuerst ausfallende Cystin und ferner Verharzungsprodukte zu entfernen. Das Filtrat vom genannten Niederschlag wird nun weiterhin mit überschüssiger Quecksilbersulfatlösung gefällt, die Fällung abgesaugt und mit 5proz. Schwefelsäure so lange gewaschen, als das Waschwasser sich mit Millon's Reagens rot färbt. Der Niederschlag wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt, dann wird filtriert und im Filtrat die Schwefelsäure quantitativ mit Baryt gefällt. Nun wird unter vermindertem Druck nach Zusatz von wenig Alkohol eingeengt. Die Temperatur des Wasserbades soll hierbei 40° nicht übersteigen. Bald beginnt dann die Abscheidung von Tryptophan. Durch Umkristallisieren aus verdünntem (50proz.) Alkohol unter Zusatz von Tierkohle wird es ganz rein erhalten. Erwähnt sei, daß häufig und vielleicht immer eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_{11}H_{12}N_2O_3$, vorläufig Oxytryptophan genannt, zur Beobachtung kommt, das seiner Schwerlöslichkeit wegen sich leicht vom Tryptophan abtrennen läßt.

E. Isolierung des Isoleucins. [1])

Isoleucin ist in der Melasseschlempe als Abbauprodukt des Zuckerrübeneiweißes entdeckt und bis jetzt hauptsächlich aus dieser dargestellt worden. Unzweifelhaft kommt Isoleucin auch in anderen Eiweißarten vor und vielleicht findet es sich stets mit der Aminoisobutylessigsäure, dem gewöhnlichen Leucin, zusammen. Einstweilen ist eine gute allgemein anwendbare Isolierungsmethode für Isoleucin nicht ausgearbeitet. Die Anwesenheit von Valin stört die Reindarstellung von Isoleucin. Es sei deshalb nur das Darstellungsverfahren von Isoleucin aus Melasseschlempe geschildert. Am besten wird konzentrierte Strontian-Melasseschlempe verwendet. Sie enthält in größerer Menge kristallinische Produkte, die durch Absaugen entfernt werden. Es

---

gestion. Journ. of physiol. Vol. 27, p. 418, 1901. — II. The constitution of tryptophane, and the action of bacteria upon it. Ebenda, Vol. 29, p. 451, 1903. — *Emil Abderhalden* u. *Martin Kempe*, Beitrag zur Kenntnis des Tryptophans und einiger seiner Derivate. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 52, S. 207, 1907.

1) *Felix Ehrlich*, Ueber das natürliche Isomere des Leucins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 37, S. 1809, 1904.

verbleiben 15—20 Proz. der Trockensubstanz der Strontian-Melasseschlempe auf dem Filter. Der Rückstand besteht zu etwa $^2/_3$ aus organischer Substanz. Er enthält noch Mutterlauge und wird, ohne diese ganz zu entfernen, am besten in einer Kugelmühle zu je 1 kg mit 2 l 95proz. Alkohol und 100 ccm 25proz. wässerigem Ammoniak überschichtet und tüchtig geschüttelt. Nach $^1/_2$—1 Stunde ist das Leucin in Lösung gegangen. Das ammoniakalisch-alkoholische Extrakt wird nun abgegossen, mit Tierkohle aufgekocht, und die filtrierte Lösung unter vermindertem Druck eingeengt, bis aller Alkohol entfernt ist. Aus dem verbleibenden Sirup scheiden sich bald Kristalle ab, und nach einigem Stehen bei niedriger Temperatur ist die ganze Masse erstarrt. Sie wird abgesaugt, scharf abgepreßt, mit Alkohol gewaschen und schließlich bei 100° getrocknet. Das so gewonnene Rohleucin enthält nur Spuren von Asche. Aus 1 kg des breiigen Niederschlages der Melasseschlempe erhält man so etwa 25—30 g eines ziemlich reinen Rohleucins. Aus diesem wird nun das Isoleucin in folgender Weise abgetrennt. Das Rohleucin wird in Wasser gelöst, mit überschüssigem frisch gefälltem Kupferoxyd gekocht, die heiße Lösung filtriert und der Filterrückstand wiederholt mit Wasser ausgekocht, bis das Filtrat keine blaue Farbe mehr zeigt. Die vereinigten Flüssigkeiten werden nun unter vermindertem Druck völlig zur Trockne verdampft und der Rückstand mit reinem, konzentriertem Methylalkohol, am besten in einem Extraktionsapparat, extrahiert. Hierbei geht das Isoleucinkupfer in Lösung. Durch Verdampfen der tiefblauen Lösung und Lösen des Rückstandes in 90proz. Methylalkohol läßt sich das Kupfersalz in reinem Zustand gewinnen. Durch Behandeln der wässerigen Lösung des Salzes mit Schwefelwasserstoff erhält man das freie Isoleucin. Es läßt sich aus verdünntem Alkohol umkristallisieren. Die Eigenschaft des Isoleucinkupfers, in wasserfreiem Methylalkohol löslich zu sein, ist vorläufig das wesentlichste Mittel, um Isoleucin von gewöhnlichem Leucin zu trennen.

F. Isolierung von Histidin, Lysin und Arginin.[1])

Das Histidin hat mit den beiden Diaminosäuren Lysin und Arginin die Eigenschaft gemein, selbst aus verdünnten Lösungen mit Phosphorwolframsäure zu fallen. Auf diesem Wege lassen sich diese Verbindungen von den übrigen Aminosäuren trennen. Der Phosphorwolframsäureniederschlag wird mit Baryt zerlegt und im Filtrat der überschüssige Baryt mit einem kleinen Ueberschuß von Schwefelsäure entfernt. Oder aber man hydrolysiert das zu untersuchende Protein — zur quantitativen Bestimmung von Histidin, Lysin und Arginin verwendet man am besten 25—50 g Eiweiß — mit 25proz. Schwefelsäure in der früher erwähnten Weise, fällt dann die Schwefelsäure fast vollständig mit Baryt, filtriert vom Baryumsulfat ab und kocht den Niederschlag mehrmals mit Wasser aus. Aus den vereinigten Filtraten wird das Ammoniak durch Kochen mit Magnesia entfernt.

1) *A. Kossel* u. *F. Kutscher*, Beiträge zur Kenntnis der Eiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **31**, S. 165, 1900/01. — Vgl. auch *E. Schulze* u. *E. Winterstein*, Ueber die bei der Spaltung der Eiweißsubstanzen entstehenden basischen Produkte. Ergebnisse d. Physiol., Jg. **1**, S. 32, 1902.

Durch Zusatz von Baryt bis zur stark alkalischen Reaktion werden nunmehr die Huminsubstanzen gefällt. Die Lösung wird filtriert und im Filtrat der Baryt mit einem Ueberschuß von Schwefelsäure entfernt. Aus dem überschüssige Schwefelsäure enthaltenden Filtrat des Baryumsulfats werden nun Arginin und Histidin als Silbersalze gefällt. Zu diesem Zwecke bringt man die Flüssigkeit — angenommen es seien 25—50 g Eiweiß zur Hydrolyse verwendet worden — auf etwa 3 l und erwärmt sie in einem 5 l-Kolben auf dem Wasserbade. Nun wird unter ständigem Schütteln fein gepulvertes Silbersulfat in kleinen Portionen zugesetzt und zwar so lange, bis eine Probe der Lösung mit Barytwasser eine gelbe Färbung gibt. Nun läßt man die Flüssigkeit auf 40° abkühlen, sättigt sie dann mit Baryt und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Er wird in einer Reibschale mit Barytwasser zerrieben und nochmals abgenutscht und mit Barytwasser gewaschen. Die Silber-Baryt-Fällung enthält Arginin und Histidin. Das Verfahren, diese beiden Verbindungen zu trennen, beruht darauf, daß aus einer Lösung, die Histidin, Arginin und überschüssiges salpetersaures Silber enthält, durch Zusatz von Baryt zuerst Histidin und erst durch weitere Mengen Baryt auch Arginin gefällt wird. Zur Erkennung des Momentes, in dem alles Histidin eben gefällt ist, dient eine schwach ammoniakalische Silberlösung. Diese gibt mit Histidin einen unlöslichen Niederschlag.

Isolierung des Histidins: Die eben erwähnte Silber-Barytfällung wird in schwefelsäurehaltigem Wasser aufgeschwemmt, mit Schwefelwasserstoff zerlegt und aus dem Filtrat vom Silbersulfid der Schwefelwasserstoff unter Durchleiten von Luft vertrieben. Nun wird die Flüssigkeit mit Barytwasser neutralisiert und so lange Baryumnitratlösung zugefügt, als ein Niederschlag entsteht. Dieser wird abgesaugt und gut ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden nunmehr stark eingeengt — bei Anwendung der oben angegebenen Menge Eiweiß auf 300 ccm — und so lange mit Silbernitrat versetzt, bis eine Probe der Flüssigkeit mit Barytwasser Gelbfärbung zeigt. Jetzt neutralisiert man nochmals genau mit Barytwasser und fällt nunmehr das Histidin durch Zufügung von weiteren Mengen Barytwasser, und zwar läßt man dieses am besten aus einer Bürette in kleinen Mengen zufließen. Von Zeit zu Zeit entnimmt man nach dem Absetzen des Niederschlages eine Probe und läßt auf einem Uhrglas schwach ammoniakalische Silberlösung zufließen. Entsteht beim Zusammenfließen beider Lösungen ein im Ueberschuß des Ammoniaks löslicher Niederschlag, so ist noch Histidin vorhanden, und man fährt mit dem Zusatz von Barytlösung fort. Sobald die Fällung beendet ist, wird der Niederschlag abgesaugt und sorgfältig mit Wasser ausgewaschen. Er wird dann in schwefelsäurehaltigem Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem Filtrat des Schwefelsilbers wird die Schwefelsäure quantitativ mit Baryt gefällt und das Filtrat vom Baryumsulfat am besten unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird nun mit 10—20proz. Silbernitratlösung, der ein Tropfen verdünnter Salpetersäure zugefügt ist, aufgenommen, die Lösung filtriert und aus dem Filtrat das Histidin durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter ammoniakalischer Silbernitratlösung gefällt. Der erhaltene Niederschlag wird mit Salzsäure zerlegt. Beim Verdunsten des Filtrats vom Chlorsilber verbleibt Histidindichlorhydrat.

Isolierung des Arginins aus der Mutterlauge des Histidinsilbers. Sie wird mit gepulvertem Barythydrat gesättigt, der entstandene Niederschlag abgenutscht, dann in der Reibschale mit Barytwasser zerrieben und solange ausgewaschen, bis die Salpetersäurereaktion verschwunden ist. Der Niederschlag wird dann in schwefelsäurehaltigem Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Filtrat von Schwefelsilber wird vom Schwefelwasserstoff befreit, die Schwefelsäure quantitativ mit Baryt gefällt, das Filtrat vom Baryumsulfat mit Salpetersäure neutralisiert und eingedunstet. Es kristallisiert neutrales Argininnitrat.

Gewinnung des Lysins: Hierzu wird das Filtrat der oben erwähnten, Arginin und Histidin enthaltenden Silberfällung benutzt. Es wird mit Schwefelsäure angesäuert, durch Schwefelwasserstoff vom gelösten Silber befreit und nach dem Einengen auf ein kleineres Volumen und Zusatz von so viel Schwefelsäure, daß die Lösung 5 Proz. davon enthält, mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit 5proz. Schwefelsäure zerrieben, wieder abgenutscht und am besten noch unter der hydraulischen Presse bei 150–300 Atmosphären Druck ausgepreßt. Der nunmehr steinharte, trockene Niederschlag wird in einer Reibschale mit Baryt zerrieben und mit Wasser in einer Flasche auf einer Schüttelmaschine geschüttelt, oder das Gemenge mit einer Turbine kräftig gerührt. Vom Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat durch Schwefelsäure genau von überschüssigem Baryt befreit, und das Filtrat vom Baryumsulfat unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Den Rückstand rührt man nun mit einer geringen Menge alkoholischer Pikrinsäure unter Zusatz von Alkohol an und setzt dann in kleinen Portionen so lange eine Lösung von Pikrinsäure in Alkohol zu, als Fällung eintritt. Ein Ueberschuß an Pikrinsäurelösung ist hierbei zu vermeiden. Die Fällung wird in Wasser gelöst, die Lösung eingeengt und so das Lysinpikrat gereinigt.

Erwähnt sei noch, daß bei quantitativen Bestimmungen der drei genannten Aminosäuren der Stickstoffgehalt sowohl der ursprünglichen Hydrolysenflüssigkeit als der Filtrate der einzelnen Fällungen und auch der Niederschläge in aliquoten Teilen nach Kjeldahl bestimmt wird. Ebenso wird auch der Ammoniakgehalt quantitativ festgestellt. Im allgemeinen dürfte es korrekter sein, die isolierten Aminosäuren selbst zur Wägung zu bringen und die N-Bestimmungen nur als Kontrolle zu benutzen. Wir wissen nicht, ob neben Histidin, Arginin und Lysin noch andere, sich ähnlich verhaltende Verbindungen in manchen Proteinen vorhanden sind. Verläßt man sich allein auf den Stickstoffgehalt bestimmter für die gesuchten Aminosäuren charakteristischen Fraktionen, so können leicht große Fehler begangen und ganz falsche Schlüsse gezogen werden.

Für Histidin und Arginin sind noch weitere Verfahren ausgearbeitet worden, um sie aus Proteinen, die besonders reich an ihnen sind, einzeln zu gewinnen. Es wird dann gewöhnlich auf alle übrigen Aminosäuren verzichtet, auch sind die Ausbeuten keine quantitativen. Zur Darstellung von Histidin[1]) ist Hämoglobin ganz besonders

1) *Siegmund Fränkel*, Darstellung und Konstitution des Histidins. Monatsh. f. Chemie, Bd. 24, S. 229, 1903. — *A. Kossel*, Bemerkungen zu der Mitteilung des Herrn Siegmund Fränkel: „Ueber Darstellung und Konstitution des Histidins." Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 39, S. 212, 1903. — *Herm. Pauly*, Ueber die

geeignet. An seiner Stelle kann man auch einfach die Blutkörperchen, die vom Plasma resp. Serum durch Zentrifugieren getrennt sind, verwenden. Die Hydrolyse erfolgt in derselben Weise, wie es früher angegeben wurde, durch Kochen mit der dreifachen Menge der angewandten Substanz an rauchender Salzsäure. Die Hydrolysenflüssigkeit wird dann unter vermindertem Druck vollständig eingedampft, der Rückstand mehrmals in Wasser aufgenommen und die Lösung wieder verdampft. Nun wird der Rückstand wieder in Wasser gelöst, die Lösung mit Soda neutralisiert und filtriert. Das gelblich gefärbte Filtrat wird nun mit Soda deutlich alkalisch gemacht, bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung gekocht, filtriert und dann mit einer gesättigten alkoholischen Lösung von Sublimat gefällt. Die Reaktion der Flüssigkeit wird andauernd alkalisch gehalten. Der Niederschlag wird dann in wenig Salzsäure gelöst und nochmals mit Soda, wenig Sublimat und viel Wasser gefällt. Nach Zersetzung des in Wasser suspendierten Niederschlages mit Schwefelwasserstoff und dessen Verjagung aus dem Filtrat des Quecksilbersulfids kristallisiert beim Einengen Histidindichlorhydrat aus. Nach eigenen Beobachtungen findet man in der Mutterlauge des Histidindichlorhydrats häufig das Monochlorhydrat.

Zur Darstellung von Arginin[1)2)] werden die leicht zugänglichen Edestine aus Pflanzensamen benützt. Das gleiche Verfahren könnte natürlich auch zur Isolierung von Arginin aus Protaminen und Histonen Verwendung finden. Es sei kurz geschildert. Die Hydrolyse des Proteins wird in der gewohnten Weise mit rauchender Salzsäure herbeigeführt, das Hydrolysat dann mit der dreifachen Menge Wasser verdünnt, mit einem Überschuß von Phosphorwolframsäure gefällt und der Niederschlag abgesaugt. Er wird dann mit 5 proz. Schwefelsäure durchgerührt und so lange damit gewaschen, bis das Filtrat keine Salzsäurereaktion mehr zeigt. Nun wird der Niederschlag mit Baryt zerlegt, dann der überschüssige Baryt quantitativ mit Schwefelsäure entfernt und das Filtrat vom Baryumsulfat unter vermindertem Druck bei 40° des Wasserbades eingeengt. Nun werden Arginin und Histidin getrennt, indem man die Lösung mit Kohlensäure sättigt und das Histidin mit einer gesättigten Lösung von Quecksilberchlorid fällt. Aus dem Filtrat wird das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff und das Chlor durch Silber entfernt, die Lösung mit überschüssigem Silbernitrat versetzt und das Arginin durch kaltes, möglichst konzentriertes Barytwasser ausgefällt. Der sorgfältig gewaschene Niederschlag wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt, und aus dem Filtrat des Silbersulfids das Arginin in der schon geschilderten Weise gewonnen.

Angeführt sei noch, daß das Histidin vom Arginin durch Fällen mit Quecksilbersulfat quantitativ getrennt werden kann. Hat man Histidin, Lysin und Arginin mit Phosphorwolframsäure von den übrigen Aminosäuren getrennt, dann läßt sich das Lysin, nach

---

Konstitution des Histidins. I. Mitt. Ebenda, Bd. 42, S. 508, 1904. — *Franz Knoop*, Abbau und Konstitution des Histidins. Hofmeisters Beiträge, Bd. **X**, S. 111, 1907.

1) *Emil Fischer* u. *Umetaro Suzuki*, Synthese von Polypeptiden. X. Polypeptide der Diamino- und Oxyaminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 4173, 1905.

2) *Otto Riesser*, Zur Kenntnis der optischen Isomeren des Arginins und Ornithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 49, S. 210, 1906.

Fällung von Arginin und Histidin mit Hilfe von Silbernitrat und Baryt, durch Quecksilberchlorid bei Anwesenheit von Baryt abscheiden.

G. Isolierung des d-Glukosamins.

Für den Nachweis des d-Glukosamins aus Proteinen verfügen wir über keine so guten Methoden, wie für die Gewinnung der Aminosäuren. Sehr häufig ist der Gehalt von Proteinen an „Kohlehydraten" nur indirekt erschlossen worden. Im Prinzip sind alle angewandten Methoden gleichartig.[1]) Die Hydrolyse der Proteine wird stufenweise durchgeführt, um eine Zerstörung von etwa vorhandenen Kohlehydraten und speziell von Glukosamin zu vermeiden. Zur Hydrolyse wird 5—10proz. Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder auch Alkali verwendet. Die komplizierteren Eiweißabbauprodukte werden dann ausgefällt, z. B. mit Alkohol, und im Filtrat, dessen Reduktionsvermögen geprüft wird, das vorhandene Kohlehydrat nach weiterer Hydrolyse mit verdünnter Säure, z. B. 5proz. Schwefelsäure z. B. als Benzoylverbindung isoliert. Nach allen Erfahrungen ist das Glukosamin in Form komplizierterer Verbindungen vorhanden. Ueber ihre Natur ist nichts Sicheres bekannt.

H. Isolierung von Diketopiperazinen,[2]) aus den durch kochende, rauchende Salzsäure oder durch Kochen mit 25proz. Schwefelsäure erhaltenen Spaltprodukten.

Die Hydrolyse wird in der schon erwähnten Weise durchgeführt. Hat man Salzsäure verwendet, so wird die Hydrolysenflüssigkeit, nachdem sie filtriert worden ist, unter vermindertem Druck verdampft, der Rückstand mehrmals in Wasser gelöst und wieder zur Trockene eingeengt. Dann wird der sirupöse Rückstand am besten mit geglühter Kieselgur vermischt und die nunmehr bröcklige Masse im Soxhlet mit Essigäther extrahiert. Hat man mit Schwefelsäure hydrolysiert, so wird diese zunächst quantitativ mit Baryt entfernt, und das Filtrat von Baryumsulfat unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird dann, wie oben beschrieben, behandelt. Der Essigäther wird verdunstet. Es bleiben Anhydride von Dipeptiden zurück. Sie werden durch Kristallisieren aus Wasser, Alkohol, Aceton usw. getrennt und gereinigt.

Wie schon erwähnt, entstehen bei der Hydrolyse der Proteine stets mehr oder weniger große Mengen Ammoniak. Ihre Quantität wird nach den gewöhnlichen Methoden der Ammoniakbestimmung festgestellt.

---

1) Vgl. hierzu: *F. Müller,* Untersuchungen über die physiologische Bedeutung und die Chemie des Schleimes der Respirationsorgane. Sitzungsberichte der Gesellsch. zur Bef. der gesamten Naturwiss. zu Marburg. 1896. Nr. 6 und Die Chemie des Mucins und der Mukoide. Ebenda. 1898. Nr. 6. — Beiträge zur Kenntnis des Mucins und einiger damit verwandter Eiweißstoffe. Z. f. Biologie, Bd. 42, S. 468, 1901. — *Leo Langstein,* Die Kohlehydrate des kristallisierten Serumalbumins. Hofmeister's Beiträge, Bd. 1, S. 259, 1901. — Die Kohlehydrate des Serumglobulins. Monatsh. f. Chemie, Bd. 24, S. 445, 1903.

2) *Emil Abderhalden* und *Casimir Funk,* Beitrag zur Kenntnis der beim Kochen von Kasein mit 25proz. Schwefelsäure und mit starker Salzsäure entstehenden Spaltungsprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 53, S. 19, 1907.

II

Beschreibung der einzelnen Spaltprodukte.

Im folgenden seien die wesentlichsten Eigenschaften der einfachsten Spaltprodukte der Proteine, der Aminosäuren, und ihre wichtigsten Derivate kurz geschildert. Es sei gleich bemerkt, daß manche Daten keinen Anspruch auf vollständige Exaktheit machen können. Es gilt dies vor allem für die Löslichkeitsbestimmungen, die zum Teil nicht mit völlig reinen, optisch einheitlichen Verbindungen ausgeführt worden sind. Ebenso ließ sich in vielen Fällen nicht feststellen, ob die angegebenen Schmelzpunkte korrigiert worden sind. In manchen Fällen fehlt die Angabe des zur optischen Bestimmung angewandten Lösungsmittels. Von Derivaten sind nur diejenigen angeführt, die aus den in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren dargestellt worden sind und für den Nachweis der einzelnen Aminosäuren besondere Bedeutung haben.

Wir können die Aminosäuren in folgende Gruppen zusammenfassen:

I. Aminosäuren der Fettsäurereihe.

1. Monoamino-monokarbonsäuren { Glykokoll. / d-Alanin. / d-Valin. / l-Leucin. / d-Isoleucin.
2. Monoamino-oxy-monokarbonsäuren { l-Serin.
3. Monoamino-dikarbonsäuren { l-Asparaginsäure. / d-Glutaminsäure.
4. Diamino-monokarbonsäuren { Lysin. / d-Arginin.
5. Diamino-polyoxy-monokarbonsäuren { Säure $C_{12}H_{26}N_2O_5$, vorläufig l-Diaminotrioxydodecansäure genannt.
6. Schwefelhaltige Aminosäuren { Cystin.

II. Aminosäuren der aromatischen Reihe.

l-Phenylalanin.
l-Tyrosin.

III. Aminosäuren der heterozyklischen Reihe.

l-Prolin.
l-Oxyprolin.
l-Tryptophan.
l-Histidin.

Als Uebergangsglied zu der Kohlehydratreihe ist endlich das Glukosamin an besonderer Stelle zu erwähnen.

I. Aminosäuren der Fettsäurereihe.

1. Monoamino-monokarbonsäuren.

Glykokoll = Glycin.

Aminoessigsäure = $NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ oder $NH_3 \cdot CH_2 \cdot COO$

Das Glykokoll ist 1820 von Braconnot [1]) entdeckt worden. Es kommt in freiem Zustande im Muskel von Pecten irradians und vielleicht auch regelmäßig im Harn des Menschen vor. Gebunden findet es sich mit Cholsäure gepaart als Glykocholsäure in der Galle und mit Benzoësäure gepaart als Hippursäure im Harn.

Synthetisch wird es aus Monochloressigsäure + NH_3 gewonnen.

Eigenschaften: Es bildet monokline Kristalle. Sie lösen sich in 4 Teilen kalten Wassers, in heißem Wasser ist es leichter löslich. Unlöslich in absolutem Alkohol, Aether usw. F. gegen 240°. Geschmack: süß. Eine 10 proz. Lösung von Glykokoll fällt mit einer Lösung von Phosphorwolframsäure 1 : 1.

Derivate: Sehr charakteristisch ist der salzsaure Ester. [2]) Er wird erhalten, indem man Glykokoll fein pulvert, mit etwa der 5 fachen Menge Alkohol übergießt und nun gasförmige Salzsäure bis zur Sättigung einleitet. Zum Schluß wird die Lösung noch gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich das Esterchlorhydrat: $HCl \cdot NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot O \cdot C_2H_5$ in Nadeln ab. F. 144°.

Es ist von größtem Interesse, daß der Glykokollester und wahrscheinlich alle Aminosäureester sich leicht zu den entsprechenden Aldehyden reduzieren lassen. Aus Glykokollester erhält man bei der Reduktion mit Natriumamalgam in wässeriger Lösung Aminoacetaldehyd resp. dessen Halbacetal: $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot O \cdot C_2H_5$. Dieses geht leicht in den Aldehyd über. [3])

---

1) *H. Braconnot*, Ann. de Chimie et de Physique. T. 13, p. 113, 1820.

2) *Emil Fischer* u. *Aladar Skita*, Ueber das Fibroïn der Seide. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 33, S. 177, 1901. — *Emil Fischer*, Notizen. II. Quantitative Bestimmung des Glykokolls. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 35, S. 227, 1902.

3) Vgl. *Emil Fischer*, Reduktion des Glykokollesters. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 41, S. 1019, 1908. — *Carl Neuberg*, Reduktion von Aminosäuren zu Aminoaldehyden. Ebenda, Jg. 41, S. 956, 1908.

Kupfersalz: Durch Kochen der wässerigen Lösung von Glykokoll mit frisch gefälltem Kupferoxyd. $\begin{matrix} NH_2 \cdot CH_2 \cdot COO \\ NH_2 \cdot CH_2 \cdot COO \end{matrix} \diagdown\!\diagup Cu.$

β-Naphtalinsulfo-glycin: $C_{10}H_7 \cdot SO_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH.$[1]) Darstellung durch Schütteln der Lösung von Glycin in der für ein Molekül berechneten Menge Natronlauge mit der ätherischen Lösung von 2 Mol. β-Naphtalinsulfochlorid. In Intervallen von etwa einer Stunde wird noch dreimal die gleiche Menge Normal-Alkali zugefügt, dann wird die ätherische Schicht abgehoben, die wässerige Lösung filtriert und mit Salzsäure übersättigt. Es fällt β-Naphtalinsulfo-glycin aus. F. 159°. Aus heißem Wasser kristallisiert es in langgestreckten, manchmal zugespitzten Blättchen. Sie sind meist büschelförmig verwachsen und enthalten kein Kristallwasser. β-Naphtalinsulfo-glycin bildet ein in Wasser sehr schwer lösliches Baryumsalz.[2]) Durch dreistündiges Erhitzen mit der zehnfachen Menge rauchender Salzsäure wird Glykokoll wieder frei.

4-Nitrotoluol-2-sulfo-glycin.[3]) $C_6H_3NO_2 \cdot CH_3 \cdot SO_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$ · Darstellung analog der Gewinnung von β-Naphtalinsulfoglycin. Kristallisiert aus h. Wasser in langen Nadeln. F. 180°. Bildet auch Blättchen. Die Verbindung löst sich bei 12° in 742 Teilen Wasser. Sie ist löslich in Alkohol, fast unlöslich in Benzol.

α-Naphtylisocyanat-glycin:[4]) $COOH \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot C_{10}H_7$. Das Baryumsalz kristallisiert beim Erkalten der heißen wässerigen Lösung in langen, dünnen Prismen. F. 190,5—191,5°. Farblose Nädelchen.

Karbaminoessigsaures Calcium (Glykokollkarbonsaures Calcium):[5]) $\begin{matrix} CH_2 - N - COO \\ | \qquad\quad / \\ COO - Ca \end{matrix}$ (H). Die wässerige Lösung von Glykokoll wird unter Kühlung mit Kohlensäure gesättigt und nun Kalkmilch zugegeben. Sie löst sich zunächst auf. Nun wird wieder Kohlensäure eingeleitet und dies einige Mal wiederholt. Zuletzt wird Kalkmilch und kristallisiertes Calciumkarbonat eingetragen, geschüttelt und filtriert. Das völlig klare Filtrat wird mit gekühltem Alkohol bis zur starken Trübung versetzt. Es scheidet sich nun das Kalksalz der Glykokollkarbonsäure aus. Es löst sich klar in Wasser. Wird die Lösung erwärmt, so fällt Calciumkarbonat aus.

Pikrat des Glykokolls:[6]) Man vermischt die Lösung von Glykokoll in wenig heißem Wasser mit der einfachen Gewichtsmenge Pikrinsäure in alkoholischer Lösung. Beim Abkühlen kristallisiert Glykokollpikrat. F. 190°.

---

1) *Emil Fischer* u. *Peter Bergell*, Ueber die β-Naphtalinsulfoderivate der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 3779, 1902.

2) *Emil Abderhalden* u. *Peter Bergell*, Studien über Phosphorvergiftung. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 49, S. 41, 1906.

3) *M. Siegfried*, Ueber Derivate von Aminosäuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 43, S. 68, 1904.

4) *Carl Neuberg* u. *A. Manasse*, Die Isolierung der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 2359, 1905. — *C. Neuberg* u. *E. Rosenberg*, Ueber die α-Naphtylisocyanatverbindungen einiger Aminosäuren. Biochemische Zeitschrift, Bd. 5, S. 456, 1907.

5) *M. Siegfried*, Ueber die Bindung von Kohlensäure durch amphotere Amidokörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 44, S. 85, 1905; Bd. 46, S. 401, 1905.

6) *P. A. Levene*, Glycocoll Picrate. The Journal of Biol. Chemistry, Vol. 1, p. 413, 1906.

Glycinanhydrid:[1]) $NH\langle^{CH_2\,CO}_{CO\,.\,CH_2}\rangle NH$. Bildet sich beim Stehen von Glykokollester in wässeriger Lösung. F. gegen 305°. Mit Alkali leicht aufspaltbar in das Dipeptid Glycyl-glycin. Reines Glycinanhydrid gibt keine Biuretreaktion.

d-Alanin.

α-Aminopropionsäure: $CH_3 \cdot \overset{*}{C}H(NH_2)COOH$. Alanin wurde unter den Spaltprodukten der Proteine von Schützenberger[2]) und Weyl[3]) entdeckt. Es enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Von den beiden möglichen optischen Isomeren ist bis jetzt nur das d-Alanin in der Natur aufgefunden worden.

Seine Synthese ist auf dem Umwege über das dl-Alanin ausgeführt worden. Dieses wird durch Einwirkung von Blausäure auf Aldehydammoniak erhalten.[4]) Zur Spaltung des racemischen Alanins in seine beiden Komponenten wird dieses zunächst in die Benzoylverbindung verwandelt.[5]) Abweichend von der sonst üblichen Methode der Benzoylierung wird an Stelle von freiem Alkali Natriumbikarbonat verwendet. Das Benzoyl-dl-alanin wird dann in das Brucinsalz übergeführt und dieses durch fraktionierte Kristallisation in die beiden Komponenten getrennt. Am schwersten löslich ist das Brucinsalz desBenzoyl-l-alanins, während dasjenige des Benzoyl-d-alanins in der Mutterlauge bleibt. Das Brucinsalz wird dann zerlegt, und durch Spaltung des Benzoylderivates mit Säuren die freie Aminosäure gewonnen.

d-Alanin läßt sich auch auf dem Umwege über das l-Alanin in folgender Weise erhalten. dl-Alanin wird mit Hefe gespalten. Das d-Alanin wird hierbei von den Hefezellen vollständig vergoren, und es bleibt l-Alanin übrig. 10 g Aminosäure werden nach der Vorschrift von Ehrlich[6]) zusammen mit 2—300 g Zucker in 2—3 l Leitungswasser gelöst und 50—150 g Hefe in die Lösung eingetragen. Nach etwa 48 Stunden hört die Gasentwicklung auf. Nun wird die Lösung filtriert und eingeengt, bis Kristallisation eintritt. Das so erhaltene l-Alanin läßt sich nun durch Einwirkung von Nitrosylbromid in d-Brompropionsäure verwandeln.[7]) Es findet somit ein Wechsel in der Konfiguration statt, ein Vorgang, den Emil Fischer allgemein als „Walden'sche Umkehrung" bezeichnet hat. Aus

---

1) *Theodor Curtius* u. *Franz Goebel,* Ueber Glykokolläther. Journal f. praktische Chemie (2), Bd. 37, S. 150, 1888. — *Emil Fischer* u. *Ernest Fourneau,* Ueber einige Derivate des Glykokolls. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 34, S. 2868, 1901.

2) *P. Schützenberger* u. *A. Bourgeois,* Recherches sur la constitution de la fibroïne et de la soie. C. r. de l'Acad. des Sciences, T. 81, p. 1191, 1875.

3) *Th. Weyl,* Zur Kenntnis der Seide. II. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 21, S. 1529, 1888.

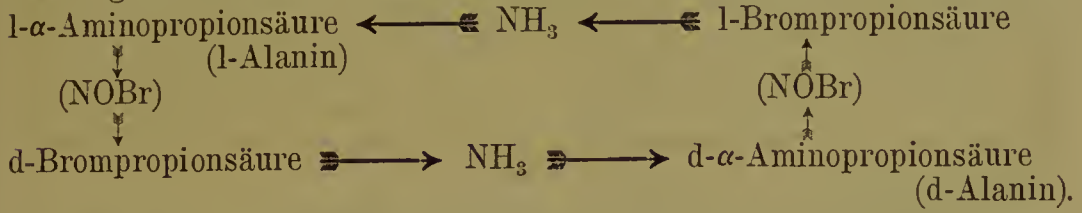
4) *Adolf Strecker,* Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glykokoll homologen Körper. Liebig's Annalen, 75, S. 27, 1850.

5) *Emil Fischer,* Ueber die Spaltung einiger racemischer Aminosäuren in die optisch-aktiven Komponenten. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 32, S. 2451, 1899.

6) *Felix Ehrlich,* Ueber die Entstehung des Fuselöls. Zeitschr. des Vereins der Deutschen Zuckerindustrie, Bd. 55, S. 592, 1905.

7) *Emil Fischer,* Zur Kenntnis der Waldenschen Umkehrung. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 489, 1907.

d-Brompropionsäure erhält man dann durch Einwirkung von Ammoniak d-Alanin. Diese Darstellung von d-Alanin und auch anderer Aminosäuren ist vor allem von größter Bedeutung für die Gewinnung optisch aktiver Polypeptide, wie wir später sehen werden. Erwähnt sei, daß festgestellt ist, daß die „Walden'sche Umkehrung" bei der Einwirkung des Nitrosylbromids auf die Aminosäure und nicht bei der Umwandlung der Bromfettsäure in die Aminosäure durch Ammoniak stattfindet. Diese Beziehungen lassen sich am besten durch das folgende Schema veranschaulichen:



Endlich ist d-Alanin von Emil Fischer und Raske[1]) aus l-Serin gewonnen worden, und dadurch ist es gelungen, die Konfiguration dieser beiden Aminosäuren aufeinander zu beziehen.

Eigenschaften: d-Alanin zeigt die Eigenschaften der meisten anderen Aminosäuren, je nach dem Lösungsmittel und den vorhandenen Bedingungen ganz verschieden zu kristallisieren. Läßt man eine wässerige Lösung von d-Alanin ganz langsam verdunsten, so kann man sehr große Kristalle züchten. Meist entstehen schiefrhombische Säulen. Kristallisiert d-Alanin rasch aus, so bildet es Nadeln. Sie schmecken süß und lösen sich in der 4—5fachen Menge Wasser. In absolutem Alkohol ist d-Alanin unlöslich, etwas löslich in verdünntem Alkohol. Beim Erhitzen im Kapillarrohr zersetzt sich d-Alanin gegen 297°. Es sei an dieser Stelle bemerkt, daß bei allen Substanzen, die sich beim Erhitzen zersetzen, die Bestimmung des Zersetzungspunktes durch rasches Erhitzen erfolgt ist. Wird langsam erhitzt, so findet man den Zersetzungspunkt bedeutend niedriger.

d-Alanin zeigt als salzsaures Salz $[\alpha]_D^{20^\circ} = +\ 10{,}3^\circ$.[2]) d-Alanin selbst zeigt in Wasser ein viel geringeres Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20^\circ} = +\ 2{,}7^\circ$.

Derivate: Kupfersalz: $(C_3H_6NO_2)_2Cu$: Beim Kochen der wässerigen Lösung von d-Alanin mit überschüssigem Kupferoxyd erhält man eine tiefblaue Lösung. Beim Einengen der vom überschüssigen Kupferoxyd abfiltrierten Lösung kristallisiert das Kupfersalz aus. Es ist in Wasser ziemlich leicht löslich.

β-Naphtalinsulfo-d-alanin:[3]) $C_{10}N_7 \cdot SO_2 \cdot NH \cdot CH(CH_3) \cdot COOH$. Kristallisiert in sehr feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln. Sie enthalten Kristallwasser. Im Kapillarröhrchen erhitzt, sintern sie bei 62° und schmelzen bei 79—81°. Die kristallwasserfreie, bei 85° getrocknete Substanz schmilzt gegen 123°, nachdem sie schon von 117° an gesintert hat. Die Verbindung dreht nach links.[4])

1) *Emil Fischer* u. *Karl Raske*, Verwandlung des l-Serins in d-Alanin. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3717. 1907.

2) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XIV. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 453, 1906.

3) *Emil Fischer* und *Peter Bergell* (l. c.), Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 3779, 1902.

4) *Emil Abderhalden* u. *Alfred Schittenhelm*, Studien über den Abbau racemischer Aminosäuren im Organismus des Hundes unter verschiedenen Bedingungen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 51, S. 323 1907.

Benzoyl-d-alanin: $C_{10}H_{11}NO_3$:[1]) F. 150—151°. In der berechneten Menge Kaliumhydroxyd gelöst zeigt die Verbindung $[\alpha]_D^{20°} = +37{,}13°$.

d-Valin.

Aminoisovaleriansäure: $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH\cdot CH(NH_2)\cdot COOH$. 1856 von v. Gorup-Besanez[2]) entdeckt. Bis jetzt ist unter den Spaltungsprodukten der Proteine nur d-Valin aufgefunden worden und zwar meist nur in geringer Ausbeute. Es unterliegt jedoch keinem Zweifel, daß das Valin in Wirklichkeit in größeren Mengen vorhanden ist. Es zeigt die Neigung, mit l-Leucin nnd d-Isoleucin Mischkristalle zu bilden und ist von diesem nur unter großen Verlusten in völlig reinem Zustande zu trennen.

Die Synthese des d-Valins ist entsprechend der des d-Alanins auch über das dl-Valin ausgeführt worden. Lipp[3]) hat es aus Isobutyraldehyd, Blausäure nnd Ammoniak dargestellt. Man erhält auch dl-Valin bei der Einwirkung von Ammoniak auf α-Bromisovaleriansäure.[4]) Zur Spaltung des dl-Valins in die optisch-aktiven Komponenten ist die Formyl-Verbindung am besten geeignet.[5]) Man erhält diese durch Erhitzen von dl-valin mit wasserfreier Ameisensäure. Das Formyl-dl-valin wird dann mit Brucin gespalten. Es ist von Interesse, daß beim Valin die Walden'sche Umkehrung unter den beim Alanin erwähnten Bedingungen nicht erfolgt.[6])

Eigenschaften: Aus der 10fachen Menge heißen Wassers kristallisiert d-Valin unter Zusatz von viel absolutem Alkohol in Form sehr feiner, wie Silber glänzender, mikroskopischer Blättchen. Sie sind meist sechseckig. d-Valin ist in Wasser nicht so leicht löslich, wie d-Alanin. Es löst sich in Methylalkohol. Es schmeckt schwach süß und zugleich etwas bitter.

Beim Erhitzen sublimiert es unter Zersetzung und Bildung von Anhydrid. Im geschlossenen Kapillarrohr schmilzt es bei 315°. $[\alpha]_D^{20°} = +28{,}8°$ in 20proz. Salzsäure und $+6{,}42°$ in Wasser gelöst.

Derivate: Kupfersalz: $(C_5H_{10}NO_2)Cu$. In gleicher Weise bereitet, wie schon beim d-Alanin und Glykokoll erwähnt. Es bildet Blättchen von blau-violetter Farbe. Sie lösen sich ziemlich schwer in Wasser.

Phenylisocyanat-d-valin:[5]) $C_{12}H_{16}N_2O_3$. Kristallisiert aus heißem Wasser in mikroskopisch kleinen Prismen, die beim raschen Erhitzen gegen 140° anfangen zu erweichen und bei 147° unter schwachem Aufschäumen völlig schmelzen. Beim kurzen Auf-

1) *Emil Fischer,* (l. c.) Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 32, S. 2451, 1899.

2) *E. v. Gorup-Besanez,* Ueber die chemischen Bestandteile einiger Drüsensäfte. Liebig's Annalen, 98, S. 1, 1856.

3) *Andreas Lipp,* Ueber einige Derivate des Isobutylaldehyds. Liebig's Annalen, 205, S. 1, 1880.

4) *John Clark* u. *Rudolph Fittig,* Ueber einige neue Abkömmlinge der Valeriansäure. Liebig's Annalen, 139, S. 199, 1866. Vgl. auch *Max D. Slimmer,* Ueber Aminovaleriansäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 400, 1902.

5) *Emil Fischer,* Spaltung der α-Aminoisovaleriansäure in die optisch-aktiven Komponenten. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2320, 1906.

6) *Emil Fischer* u. *Helmuth Scheibler,* Zur Kenntnis der Walden'schen Umkehrung. II. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 41, S. 889, 1908.

kochen dieser Verbindung mit 20 proz. Salzsäure erhält man das Anhydrid: d-Phenylisopropyl-hydantoin $C_{12}H_{14}N_2O_2$.[1]) Es ist in Wasser auch in der Hitze schwer löslich. Aus Aether kristallisiert die Verbindung in farblosen dünnen Prismen. Sie schmilzt bei 131—133°.

Formyl-d-valin: $C_6H_{11}O_3N$.[1]) Kristallisiert aus heißem Wasser beim Abkühlen in kleinen Prismen, die vielfach konzentrisch verwachsen sind. Aus verdünnter wässriger Lösung scheidet sich die Verbindung nach längerem Stehen in ziemlich großen Prismen ab. Sie hat keinen scharfen Schmelzpunkt. Im Kapillarrohre erhitzt, beginnt sie gegen 150° zu sintern und ist bei 156° völlig geschmolzen. $[\alpha]_D^{20°} = +13{,}27°$ in alkoholischer Lösung.

l-Leucin.

α-Aminoisobutylessigsäure $= \begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH\cdot CH_2\cdot \overset{*}{C}H(NH_2)\cdot COOH.$

Seine Entdeckung verdanken wir Proust (1818) und Braconnot (1820)[2]). Seine Konstitution ist von Schulze und Likiernik[3]) endgültig festgestellt worden.[4]) Synthetisch wird es durch Spaltung des dl-Leucins gewonnen und zwar eignet sich hierzu auch hier am besten die Formylverbindung.[5]) Die Synthese des dl-Leucin aus Isoamylalkohol veranschaulichen am besten die folgenden Formeln:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH\cdot CH_2\cdot CH_2OH \xrightarrow[-H_2O]{+O} \begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH\cdot CH_2\cdot CHO \xrightarrow[-H_2O]{+HCN} \xrightarrow{+NH_3}$$

Isoamylalkohol — Isovaleraldehyd

$$\xrightarrow{} \begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH\cdot CH_2\cdot CHNH_2\cdot CN \xrightarrow[-NH_3]{+H_2O} \begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\!CH\cdot CH_2\cdot CHNH_2\cdot COOH.$$

Isovaleroamidonitril — α-Aminoisobutylessigsäure.

Erwähnt sei, daß l-Leucin auch aus d-Leucin bereitet werden kann durch Einwirkung von Nitrosylbromid und dann von Ammoniak auf die entstandene Bromisocapronsäure.

Eigenschaften: l-Leucin ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich. Es benetzt sich schwer. In Alkohol ist es unlöslich. Es kristallisiert aus Wasser in Form von perlmutterglänzenden Blättchen. l-Leucin schmeckt fade und ganz leicht bitter. Beim Erhitzen im Kapillarrohr zersetzt es sich gegen 297°. $[\alpha]_D^{20°}$ in 20 proz. Salzsäure $= +15{,}9°$, in wässeriger Lösung ist $[\alpha]_D^{20°} = -10{,}34°$.

---

1) *Emil Fischer*, Spaltung der α-Aminoisovaleriansäure in die optisch-aktiven Komponenten. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2320, 1906.

2) *B. Braconnot*, Ann. de Chimie et de Physique. T. 13, p. 113, 1820.

3) *E. Schulze* u. *A. Likiernik*, Ueber die Konstitution des Leucins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 24, S. 669, 1891 und Ueber die Konstitution des Leucins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 17, S. 513, 1893.

4) *Emil Fischer*, Spaltung racemischer Aminosäuren in die optisch-aktiven Komponenten. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 33, S. 2372, 1900. — *L. Bouveault* u. *René Loequin*, Neue Synthese des r-Leucins. Bull. de la soc. chim. (3), T. 31, p. 1180, 1904. — Vgl. auch *Limpricht*, Notizen. Liebig's Annalen, Bd. 94, S. 243, 1855.

5) *Emil Fischer* u. *Otto Warburg*, Spaltung des Leucins in die optisch-aktiven Komponenten mittels der Formylverbindung. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 3997, 1905.

Derivate: Kupfersalz: $(C_6H_{12}NO_2)Cu$. Es ist sehr charakteristisch und neben seiner Schwerlöslichkeit durch seine blaßblaue, fast weiße Farbe ausgezeichnet. Bei seiner Darstellung muß man entweder in sehr verdünnter Lösung arbeiten, oder aber das ungelöste Kupferoxyd gut auskochen. Man hat sonst große Verluste, indem das schwerlösliche Leucinkupfer mit dem Kupferoxyd zurückbleibt.

β-Naphtalinsulfo-l-leucin: $C_{10}H_7 \cdot SO_2 \cdot NH \cdot CH(C_4H_9) \cdot COOH$.[1]) Kristallisiert aus 20proz. Alkohol in langen, sehr dünnen, spießartigen Prismen. Es sintert gegen 60° und ist bei 68° völlig geschmolzen. Die Kristalle enthalten 1 Mol. Wasser. Es entweicht bei 85°. Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol und Aether, schwer in Wasser.

l-Karbaminoisokapronsaures Calcium (l-Leucinkarbonsaures Calcium). $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CH \cdot NH \cdot COO$ (COO-Ca).[2]) Vgl. die Darstellung beim glykokollkarbonsauren Calcium.

Benzoyl-l-leucin: $C_{13}H_{17}NO_3$.[3]) F. 105—107°. $[\alpha]_D^{20°}$ in alkalischer Lösung $= +6.59°$.

Formyl-l-leucin: $C_7H_{13}O_3N$.[4]) Kristallisiert aus warmem Wasser in häufig zentimeterlangen Formen, die unter dem Mikroskop als langgestreckte, schmale Prismen erscheinen und makroskopisch wie dicke Nadeln aussehen. F. nach vorherigem Sintern bei 137° zwischen 141—144° (unscharf). $[\alpha]_D^{20°} = -18{,}5°$ in absolutem Alkohol.

d-Isoleucin.

Methyl-äthyl-α-aminopropionsäure: $\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot \overset{*}{C}HNH_2 \cdot COOH$.

Es ist von Ehrlich[5]) entdeckt und in seiner Konstitution aufgeklärt worden. In tierischen Eiweißstoffen ist es qualitativ wiederholt nachgewiesen, jedoch noch nie quantitativ bestimmt worden. Es ist offenbar stets dem Leucin beigemengt und nur sehr schwer von diesem zu trennen.

Seine Synthese ist analog der des dl-Leucins, wie die folgende Uebersicht zeigt:

$$\underset{\text{d-Amylalkohol}}{\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2 \cdot OH} \xrightarrow[-H_2O]{+O} \underset{\text{d-Valeraldehyd}}{\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CHO} \xrightarrow[-H_2O]{+HCN} \xrightarrow{+NH_3} \cdots$$

1) *Emil Fischer* u. *Peter Bergell*, Ueber die β-Naphtalinsulfoderivate der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 3779, 1902.

2) *M. Siegfried*, Ueber die Bindung von Kohlensäure durch amphotere Amidokörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 44, S. 85, 1905; Bd. 46, S. 401, 1905.

3) *E. Fischer*, Spaltung racemischer Aminosäuren in die optisch-aktiven Komponenten. III. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 33, S. 2370, 1900.

4) *Emil Fischer* u. *Otto Warburg*, Spaltung des Leucins in die optisch-aktiven Komponenten mittels der Formylverbindung. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 3997, 1905.

5) *Felix Ehrlich*, Ueber den neuen optisch-aktiven Nichtzucker, das Isoleucin. Z. d. Vereins der Zuckerindustrie 1904, S. 975. — Ueber die Entstehung des Fuselöls. Z. d. Vereins d. Deutschen Zuckerindustrie, Bd. 55, H. 892, 1905. — Ueber das natürliche Isomere des Leucins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 37, S. 1809, 1904. — Ueber eine Synthese des Isoleucins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 41, S. 1453, 1908.

$$\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!CH\cdot CHNH_2\cdot CN \overset{+\,H_2O}{\underset{-\,NH_3}{\longrightarrow}} \begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!CH\cdot CHNH_2\cdot COOH.$$

d-Valeroamidonitril — α-Amino-methyl-äthylpropionsäure.

Das so erhaltene Isoleucin erwies sich als identisch mit dem aus natürlichem Isoleucin durch Umlagerung mit Barytwasser erhaltenen Allo-Isoleucin.[1]) Die Verwandlung dieses Isoleucins in die in der Natur vorkommende d-Form ist mit Hilfe der Formyl-Verbindung von René Locquin [2]) ausgeführt worden.

Eigenschaften: Es bildet glimmerartig glänzende, langgestreckte Blättchen. Beim langsamen Kristallisieren aus einer schwach übersättigten Lösung in 70–80 proz. Alkohol erhält man zentimeterlange, dünne Stäbchen und Täfelchen von rhombischer Gestalt, mit teils abgestumpften, teils an einer Seite keilförmig zugespitzten Ecken. Sie sind in Stern- und Büschelform angeordnet. Trocken zeigen sie einen seide- und glimmerartigen Glanz. d-Isoleucin kristallisiert wasser- und alkoholfrei. Es wird von Wasser schwer benetzt. Es löst sich leichter in Wasser als reines l-Leucin. 1 Teil d-Isoleucin erfordert bei 15,5° 25,84 Teile Wasser zur Lösung. In kaltem absolutem Aethyl- und Methylalkohol ist d-Isoleucin unlöslich, beim Erhitzen löst es sich etwas. Mit der Zunahme des Wassergehaltes dieser Lösungsmittel steigt die Löslichkeit des d-Isoleucins. Der Geschmack des d-Isoleucins ist stark bitter und adstringierend. In wässeriger Lösung zeigt d-Isoleucin $[\alpha]_D^{20°} = +\,9{,}74$, in 20 proz. Salzsäure ist $[\alpha]_D^{20°} = +\,36{,}80°$. In n-Natronlauge zeigt es $[\alpha]_D^{20°} = +\,11{,}09°$.

Derivate: Kupfersalz: $(C_6H_{12}NO_2)_2Cu$ [2]). Es kristallisiert in Blättchen. Das lufttrockene Salz zeigt eine dunkelblaue Farbe. Die Nüance der Blaufärbung schwankt je nach dem Lösungsmittel, aus dem das Kupfersalz kristallisiert und je nach der Konzentration der Lösung. Das Kupfersalz ist vor allem durch seine leichte Löslichkeit in kaltem Methylalkohol ausgezeichnet. Es zeigt darin bei 17° eine Löslichkeit von 1:55. Auch von Benzylalkohol wird es leicht aufgenommen.

Benzoyl-d-isoleucin: $C_{13}H_{17}NO_3$.[1]) [2]) Farblose, lange Nädelchen. Es ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich, bedeutend leichter in heißem. Leicht löslich in warmem Benzol und Toluol und bei gewöhnlicher Temperatur in Alkohol, Aether, Essigester und Aceton. $[\alpha]_D^{20°} = +\,26{,}36°$ in alkalischer Lösung. Es sintert beim Erhitzen im Kapillarrohr bei 114° und schmilzt bei 116—117°.

Benzolsulfo-d-isoleucin: $C_{12}H_{17}NO_4S$. [2]) [3]) Farblose, lanzettförmige Nadeln. Leicht löslich in heißem Wasser, Benzol, Toluol und Chloroform und in kaltem Alkohol, Aether, Aceton und Essigester. $[\alpha]_D^{20°} = -\,12{,}04°$ in alkalischer Lösung. F. 149—150°.

1) Vgl. auch die Synthese des Isoleucins durch *L. Bouveault* u. *René Locquin*, Ueber die Synthese eines neuen Leucins. C. r. de l'Acad. des Sciences, T. **141**, p. 115, 1905. — *L. Bouveault* u. *René Locquin*, Neues Verfahren zur Hydrierung der Oximinoester und zur Synthese eines neuen Leucins. Bull. de la société de chim., Paris, T. **35**, p. 965, 1906.

2) *René Locquin*, Spaltung der α-Amino-β-methyl-β-äthylpropionsäure in ihre beiden optischen Antipoden. Bull. de la société de chim. (4), T. **I**, p. 595, 1907. — Eigenschaften der optisch-aktiven α-Amino-β-methyläthylpropionsäuren und ihrer Derivate. Identifizierung mit dem Isoleucin von F. Ehrlich. Ebenda (4), T. **I**, d. 601, 1907.

3) *Felix Ehrlich*, Ueber das natürliche Isomere des Leucins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **37**, S. 1809, 1904.

Phenylisocyanat-d-isoleucin: $C_{13}H_{18}N_2O_3$ [1]). Weiße, glänzende Blättchen. Unlöslich in kaltem Wasser, leicht löslich in heißem Wasser und in Chloroform und in kaltem Alkohol, Aether, Aceton und Essigester. $[\alpha]_D^{20^\circ} = +14{,}92^\circ$ in alkalischer Lösung. F. 119—120°. Beim Einengen einer Lösung von Phenylisocyanat-d-isoleucin mit verdünnter Salzsäure entsteht das Anhydrid, das Phenylhydantoin des d-Isoleucin. Es bildet zentimeterlange seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 78—79°. Es ist schwer löslich in kaltem Wasser und in Ligroin. Von Alkohol, Aether, Amylalkohol usw. wird das Phenylhydantoin des d-Isoleucin leicht aufgenommen.

α-Naphtylisocyanat-d-isoleucin: $C_{17}H_{20}O_3N_2$. [2]) Weiße Nadeln, die bei 176° sintern und bei 178° unter Aufschäumen schmelzen.

Formyl-d-isoleucin: $CH_3 \cdot CH(C_2H_5) \cdot CH(NHCOH) \cdot COOH$. [3]) Feine Nadeln aus Wasser. Aus Alkohol durchscheinende Kristalle. F. 156° nach vorherigem Sintern bei 154°. $[\alpha]_D^{20^\circ} = +25{,}41^\circ$ in 8,98proz. absolut-alkoholischer Lösung.

2. Monoamino-oxy-monokarbonsäuren.

l-Serin.

α-Amino-β-oxypropionsäure: $CH_2(OH) \cdot \overset{*}{C}H(NH_2) \cdot COOH$.

Die Entdeckung des Serins verdanken wir Cramer (1865). [4]) Erst in neuerer Zeit ist es als ein allgemein am Aufbau der Proteine beteiligter Baustein erkannt worden. Daß die in den Proteinen vorkommende Form l-Serin ist, hat E. Fischer [5]) nachgewiesen. Es scheint, daß das l-Serin viel schwerer kristallisiert, als das razemische, besonders, wenn es nicht ganz rein ist. Bisher hatte man bei der Hydrolyse der Proteine nach der Estermethode immer nur geringe Mengen von Serin aufgefunden, einzig bei der Seide und speziell dem Seidenleim war die Ausbeute etwas besser. Das so erhaltene Serin erwies sich als optisch inaktiv. In dem Rückstand, der nach der Destillation der Ester verbleibt, trat nun — es gilt dies vorläufig speziell für die Seide — nach einiger Zeit reichliche Kristallisation ein. Diese Kristalle erwiesen sich als ein Gemisch von inaktivem und aktivem Serinanhydrid. Durch Aufspaltung des letzteren mittels 20proz. Bromwasserstoffsäure wurde das Dipeptid l-Seryl-l-serin erhalten und durch dessen Hydrolyse das l-Serin. Synthetisch ist das dl-Serin durch Einwir-

---

1) *Felix Ehrlich*, Ueber das natürliche Isomere des Leucins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 37, S. 1809, 1904.

2) *Carl Neuberg* u. *A. Manasse*, Die Isolierung der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 2359, 1905. — *C. Neuberg* u. *E. Rosenberg*, Ueber die α-Naphtylisocyanatverbindungen einiger Aminosäuren. Biochem. Zeitschr., Bd. 5, S. 456, 1907.

3) *René Locquin*, Spaltung der α-Amino-β-methyl-β-äthylpropionsäure in ihre beiden optischen Antipoden. Bull. de la société de chim. (4), T. 1, p. 595, 1907. — Eigenschaften der optisch-aktiven α-Amino-β-methyläthylpropionsäuren und ihrer Derivate. Identifizierung mit dem Isoleucin von F. Ehrlich. Ebenda (4), T. 1, p. 601, 1907.

4) *Cramer*, Journal f. prakt. Chemie, Bd. 96, S. 76.

5) *Emil Fischer*, Vorkommen von l-Serin in der Seide. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 1501, 1907.

kung von Blausäure auf Glykolaldehyd $CH_2 \cdot OH$ erhalten worden.[1])

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot OH \\ | \\ COH \end{array}$$

Eine zweite Methode ist die folgende:[2]) Chlorazetal $ClCH_2 \cdot CH(OC_2H_5)_2$ wird mit Natriumäthylat behandelt. Es entsteht Aethoxyazetal: $(C_2H_5O) \cdot CH_2 \cdot CH(C_2H_5)_2$. Durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure bildet sich Aethoxyaldehyd: $(C_2H_5O)CH_2 \cdot CHO$, und hieraus erhält man mit Ammoniak, Blausäure und Salzsäure nach der Cyanhydrinreaktion β-Aethoxy-α-alanin $C_2H_5O \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$. Durch Kochen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure wird nun die Aethylgruppe abgespalten, und man erhält das bromwasserstoffsaure Salz des Serins, aus dem sich leicht mit Ammoniak das freie Serin erhalten läßt.

Aus dem dl-Serin ist das l-Serin durch Spaltung der p-Nitrobenzoylverbindung mittels des Brucinsalzes erhalten worden.[3])

Eigenschaften: l-Serin kristallisiert in dünnen Blättchen oder in Krusten monokliner Kristalle. Es löst sich in Wasser ziemlich leicht. In Alkohol ist es unlöslich. Es schmeckt schwach süß und hat einen faden Beigeschmack. F. 245° unter Zersetzung. $[\alpha]_D^{20^\circ} = + 14{,}45^\circ$ in salzsaurer Lösung. In Wasser gelöst zeigt es eine spezifische Drehung von $-6{,}83^\circ$.

Derivate: p-Nitrobenzoyl-l-serin: $C_{10}H_{10}O_6N_2$.[3]) Aus Wasser kristallisiert es in glänzenden, schwachgelben Prismen. Sie erscheinen unter dem Mikroskop als rechtwinklig angeordnete und häufig gezahnte Aggregate. Beim Erhitzen im Kapillarrohr beginnt die Verbindung bei 171° zu sintern und bei 189,5° schmilzt sie unter Zersetzung. $[\alpha]_D^{20^\circ} = + 43{,}56^\circ$ in alkalischer Lösung.

β-Naphtalinsulfo-l-serin: $C_{10}H_7 \cdot SO_2NH \cdot CH \cdot CH_2(OH) \cdot COOH$. Kristallisiert mit und ohne Kristallwasser. Das Wasser entweicht bei 80°. Aus heißem Alkohol kristallisiert letztere Form in winzigen Nädelchen, die bei 220° schmelzen. In Wasser ziemlich schwer löslich, leichter in Alkohol, in Aether schwer löslich.

l-Serin-methylesterchlorhydrat: $CH_2 \cdot OH \cdot CH(NH_2) COOCH_3 \cdot HCl$. Durch Veresterung von l-Serin mit trockenem Methylalkohol und trockener gasförmiger Salzsäure erhalten. Der salzsaure Ester läßt sich aus der methylalkoholischen Lösung mit Aether abscheiden. Er bildet eine weiße, glänzende Masse. Unter dem Mikroskop sieht man 4- oder 8-seitige Blättchen. Sie zerfließen an der Luft. Im Kapillarrohr erhitzt, beginnt das Salz gegen 163° zu sintern und schmilzt allmählich zu einer braunen Flüssigkeit, die gegen 167° unter Gasentwicklung sich zersetzt.

l-Serinanhydrid: $C_6H_{10}O_4N_2$.[3])[4]) Aus dem l-Serin-methylesterchlorhydrat läßt sich der freie Ester leicht mit der berechneten Menge Natrium in methylalkoholischer Lösung bereiten. Nach dem Abfiltrieren des gebildeten Kochsalzes und dem Abdestillieren des

---

1) *Emil Fischer* u. *Hermann Leuchs*, Synthese des Serins, der l-Glukosaminsäure und anderer Oxysäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 3787, 1902.

2) *Hermann Leuchs* u. *Walter Geiger*, Ueber eine neue Synthese des Serins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 644, 1906.

3) *Emil Fischer* u. *Walter A. Jacobs*, Spaltung des racemischen Serins in die optisch-aktiven Komponenten. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2942, 1906.

4) *Emil Fischer*, Vorkommen von l-Serin in der Seide. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 1501, 1907.

Alkohols unter vermindertem Druck verbleibt der l-Serinmethylester als ein farbloser, stark alkalisch reagierender Sirup. Läßt man diesen bei 25° stehen, so beginnt schon nach einigen Stunden die Kristallisation von Anhydrid. Nach 12 bis 15 Stunden ist die Umwandlung beendet.

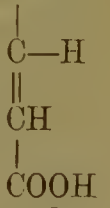
Die gebildete Kristallmasse besteht aus mikroskopisch kleinen Nadeln. F. unter Zersetzung gegen 247°. $[\alpha]_D^{20°} = -67{,}46°$ in wässeriger Lösung.

3. Monoamino-dikarbonsäuren.

l-Asparaginsäure.

Aminobernsteinsäure:

Die Asparaginsäure ist von Plisson 1827 zum ersten Mal beobachtet worden. Sie kommt frei im Drüsensekret von Tritonium nodosum vor.[1])

Die dl-Asparaginsäure ist synthetisch aus Fumarsäure 

durch Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak dargestellt worden. Durch Spaltung des Brucinsalzes der Benzoyl-dl-asparaginsäure ist die l-Asparaginsäure erhalten worden.[2])

Eigenschaften: Die l-Asparaginsäure bildet rhombische Blättchen oder Säulen. Sie ist in Wasser ziemlich schwer löslich und reagiert ausgesprochen sauer. Beim Erhitzen im geschlossenen Kapillarrohr zersetzt sie sich gegen 270—271°. Die l-Asparaginsäure hat einen ausgesprochen saueren Geschmack. $[\alpha]_D^{20°} = -2{,}37°$ in alkalischer Lösung (3 Mol.-Gew. Na(OH), mit steigender Konzentration des Alkalis sinkt die Drehung). In sauerer Lösung (3 Mol.-Gew. Salzsäure) ist $[\alpha]_D^{20°} = +26{,}47°$ bestimmt worden.

Derivate: Kupfersalz: $C_4H_5NO_4Cu + 4^1/_2\, H_2O$ (nicht nachgeprüft!) Es bildet ein in Wasser schwerlösliches, aus hellblauen Nadeln bestehendes Salz.

Benzoyl-l-asparaginsäure:[2]) $C_{11}H_{11}O_5N$. Aus warmem Wasser kristallisiert die Verbindung in Nadeln oder langen, schmalen Blättchen. Sie löst sich in etwa 3—4 Teilen heißen Wassers und in 261 Teilen Wasser von 20°. F. 184—185° ohne Zersetzung. $[\alpha]_D^{20°} = +37{,}4°$ in alkalischer Lösung (2 Mol. KOH).

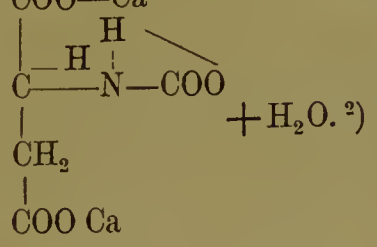
---

1) *M. Henze*, Ueber ein Vorkommen freier Asparaginsäure im tierischen Organismus. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 34, S. 348, 1901.

2) *Emil Fischer*, Ueber die Spaltung einiger racemischer Aminosäuren in die optisch-aktiven Komponenten. I. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 32, S. 2451, 1899.

α-Naphtylisocyanat-l-asparaginsäure:[1] $C_{15}H_{14}O_5N_2$. Undeutliche Nädelchen. Sintert bei 96° und schmilzt bei 115° unter Schäumen.

l-Karbaminobernsteinsaures Calcium aus l-Asparaginsäure:



$+ H_2O$.[2]) Vgl. die Darstellung etc. beim glykokollkarbonsauren Calcium.

d-Glutaminsäure.

Ihre Entdeckung verdanken wir Ritthausen (1866). Synthetisch ist die dl-Glutaminsäure durch Reduktion der α-Isonitrosoglutarsäure erhalten worden. Durch Benzoylierung der dl-Glutaminsäure und Spaltung der dl-Benzoylglutaminsäure mit Hilfe des Strychninsalzes läßt sich reine d-Glutaminsäure darstellen.

Eigenschaften: d-Glutaminsäure bildet rhombisch-sphenoidisch-hemiedrische Kristalle. Sie löst sich 1 : 100 in Wasser. Die Lösung reagiert sauer. Beim Erhitzen im Kapillarrohr zersetzt sich die d-Glutaminsäure gegen 213°. Sie schmeckt schwach sauer und hat einen eigenartigen, für die Glutaminsäure sehr charakterischen Nachgeschmack. $[\alpha]_D^{20°} = +10{,}5°$ in wässeriger Lösung. Das salzsaure Salz zeigt $[\alpha]_D^{20°} = +30{,}45°$.

Derivate: d-Glutaminsäurechlorhydrat. $C_5H_9NO_4 \cdot HCl$.[3]) Wie schon früher erwähnt, dient dieses Derivat zur quantitativen Bestimmung der Glutaminsäure. Es bildet trikline Tafeln. Sie sind in konzentrierter Salzsäure so gut, wie unlöslich. Das salzsaure Salz schmilzt gegen 193°.

Benzoyl-d-glutaminsäure:[4]) Kristallisiert aus Wasser in feinen, seidenglänzenden Nädelchen, die meist zu konzentrischen Aggregaten vereinigt sind. F. 130—132°. $[\alpha]_D^{20°} = -13{,}81°$ in wässeriger Lösung und $+18{,}7°$ in alkalischer Lösung (2 Mol.-Gew.

---

1) *Carl Neuberg* u. *A. Manasse*, Die Isolierung der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 2359, 1905. — *C. Neuberg* u. *E. Rosenberg*, Ueber die α-Naphtylisocyanatverbindungeu einiger Aminosäuren. Biochem. Zeitschr., Bd. 5, S. 456, 1907.

2) *M. Siegfried*, Ueber die Bindung von Kohlensäure durch amphotere Amidokörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 44, S. 85, 1905; Bd. 46, S. 401, 1905.

3) *H. Hlasiwetz* u. *J. Habermann*, Ueber die Proteinstoffe. Liebig's Annalen, Bd. 169, S. 150, 1873. — Vgl auch *H. Ritthausen*, Journ. f. prakt. Chemie, Bd, 99, S. 454, Bd. 103, S. 235 u. Bd. 107, S. 218.

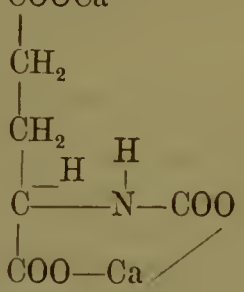
4) *Emil Fischer*, Ueber die Spaltung einiger racemischer Aminosäuren in die optisch-aktiven Komponenten. I. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 32, S. 2451, 1899.

KOH). Diese Werte sind von der in reinerem Zustande erhaltenen Benzoyl-l-glutaminsäure auf die Benzoyl-d-glutaminsäure übertragen.

α-Naphtylisocyanat-d-glutaminsäure:[1] $C_{11}H_{16}N_2O_5$. Aus 90 proz. Alkohol erhält man lange, verfilzte Nädelchen. F. 236 bis 237°.

4-Nitrotoluol-2-sulfo-d-glutaminsäure:[2] $C_6H_3NO_2 \cdot CH_3 \cdot SO_3 \cdot NH \cdot CH(CH_2)_2 \cdot (COOH)_2$. Bildet mehrere Zentimeter lange, häufig zu Drusen vereinigte äußerst feine Nädelchen. F. 160—161°. Ziemlich schwerlöslich in kaltem Wasser, 1 : 102 bei 12°, löslich in Alkohol, unlöslich in Benzol. Das Baryumsalz kristallisiert aus heißem Wasser in zu Drusen vereinigten Prismen.

d-Karbaminoglutarsaures Calcium[3] aus d-Glutaminsäure.



Vgl. die Darstellung etc. beim glykokollkarbonsauren Calcium.

4. Diamino-monokarbonsäuren.

Lysin.

α-ε-Diaminocapronsäure: $CH_2(NH_2) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \overset{*}{C}H(NH_2) \cdot COOH$.

Von Drechsel 1889 entdeckt.[4] Die Aufklärung der Konstitution des Lysins ist von Ellinger[5] durch die Beobachtung angebahnt worden, daß es bei der Fäulnis unter Kohlensäureabspaltung Pentamethylendiamin = Kadaverin liefert.

$$CH_2(NH_2) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH = CO_2 + CH_2(NH_2) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2(NH_2).$$

1) *Carl Neuberg* u. *A. Manasse*, Die Isolierung der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 2359, 1905, — *C. Neuberg* u. *E. Rosenberg*, Ueber die α-Naphtylisocyanatverbindungen einiger Aminosäuren. Biochem. Zeitschr., Bd. 5, S. 456, 1907.

2) *M. Siegfried*, Ueber Derivate von Aminosäuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 43, S. 68, 1904.

3) *M. Siegfried*, Ueber die Bindung von Kohlensäure durch amphotere Amidokörper. Zeitschr. t. physiol. Chemie, Bd. 44, S. 85, 1905; Bd. 46, S. 401, 1905.

4) *E. Drechsel*, Zur Kenntnis der Spaltungsprodukte des Caseins. Berichte der Verhandl. der Kgl. Sächs. Ges. f. Wiss. zu Leipzig, Bd. 21, S. 117, 1889. — Der Abbau der Eiweißstoffe. Arch. f. (Anat.) u. Physiol., S. 254, 1891. — Ueber die Abscheidung des Lysins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 28, S. 3189, 1895. — *E. Drechsel* u. *R. Krüger*, Zur Kenntnis des Lysins. Ebenda, Jg. 25 S. 2454, 1892.

5) *A. Ellinger*, Zur Konstitution des Ornithins und des Lysins. Zugleich ein Beitrag zur Chemie der Eiweißfäulnis. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 29, S. 334, 1900 u. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 31, S. 3183, 1899 u. Jg. 32, S. 3542, 1900.

Synthetisch ist dl-Lysin von E. Fischer und Weigert [1]) erhalten worden und zwar ausgehend von γ-Cyanpropylmalonsäureester $NC \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(COOC_2H_5)_2$. Dieser wird durch salpetrige Säure unter Austritt von Karboxäthyl in α-Oximido-δ-cyanvaleriansäureäthylester übergeführt: $NC \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C(:N \cdot OH)COO \cdot C_2H_5$. Durch Reduktion mit Natrium und Alkohol erhält man α-ε-Diaminokapronsäure = Lysin. Das erhaltene Produkt stimmt in allen seinen Eigenschaften mit denen des racemisierten natürlichen Lysins überein. Das synthetische dl-Lysin ist bis jetzt noch nicht in die optisch-aktiven Komponenten zerlegt worden.

Eigenschaften: Lysin ist bis jetzt nicht kristallisiert erhalten worden. Es reagiert stark alkalisch und zieht Kohlensäure aus der Luft an. Bessere Eigenschaften haben seine Salze. Das Dichlorhydrat des Lysins dreht nach rechts. Die Gegenwart freier Salzsäure erhöht das Drehungsvermögen. Für $[\alpha]_D^{20°}$ wird in ca. 11proz. Lösung $+16{,}36°$ und in ca. 10proz. Lösung bei Gegenwart von Salzsäure $+17{,}25°$ angegeben. [2]) Es sei erwähnt, daß bei der Darstellung von Lysin aus verschiedenen Proteinen nicht immer Präparate erhalten werden, die in ihren Eigenschaften untereinander übereinstimmen. Es bezieht sich das besonders auf die Eigenschaften der entsprechenden Salze. Es läßt sich vorläufig nicht entscheiden, auf welcher Ursache diese Erscheinung beruht. Es ist möglich, daß ein mehr oder weniger großer Teil des Lysins bei seiner Darstellung racemisiert wird, und daß die einzelnen Präparate verschiedene Mengen dieses Körpers enthalten. Man muß auch an Verunreinigungen anderer Art denken. Jedenfalls sind die Eigenschaften und vor allem die physikalischen Konstanten des Lysins noch wenig erforscht.

Derivate: Lysin bildet ein Monochlorhydrat und ein Dichlorhydrat. Das Monochlorhydrat, $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$, reagiert auf Lackmus neutral. Es kristallisiert aus gesättigter wässeriger Lösung in großen, durchsichtigen Kristallen.

Das Dichlorhydrat, $C_6H_{14}N_2O_2$, 2HCl reagiert sauer. Es bildet lange Prismen. F. 192—193°.

Mit Platinchlorid geben beide Salze auf Zusatz von Alkohol prachtvolle gelbrote Prismen. Die Platinverbindungen enthalten Kristallalkohol. In ihrer Zusammensetzung entsprechen sie der Formel: $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot H_2PtCl_6 + C_2H_5OH$. [4])

Lysinsulfat: Kristallisiert in strahligen Massen.

Lysincarbaminsaures Lysin: Entsteht, wenn freies Lysin an der Luft liegt. Es zieht energisch Kohlensäure an. Drechsel und Krüger haben für diese Verbindung die Formel: $C_6H_{12}NO_2 \cdot NH \cdot COO \cdot HNC_6H_{12}NO_2$ aufgestellt. [5])

---

1) *Emil Fischer* u. *Fritz Weigert*, Synthese der α-ε-Diaminocapronsäure (inaktives Lysin). Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 3772, 1902.

2) *D. Lawrow*, Ueber die Spaltungsprodukte des Histons der Leukocyten. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, S. 388, 1899.

3) *J. Henderson*, Zur Kenntnis des durch Säuren abspaltbaren Stickstoffs der Eiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 29, S. 47, 1900.

4) *M. Siegfried*, Zur Kenntnis der Spaltungsprodukte der Eiweißkörper. Arch. f. (Anat. u.) Phys., 1891, S. 227 u. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 24, S. 428, 1891.

5) *E. Drechsel* u. *R. Krüger*, Zur Kenntnis des Lysins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 25, S. 2454, 1892.

Lysinpikrat: $C_6H_{14}N_2O_2 \cdot C_6H_2(NO_2)_3 \cdot OH$. Es wird durch Versetzen der ziemlich konzentrierten wässerigen oder alkoholischen Lösung mit einer alkoholischen Lösung von reiner Pikrinsäure erhalten. In Wasser lösen sich bei 21° 0,54 Proz.[1])

Die Phenylisocyanatverbindung des Lysins geht beim Eindampfen ihrer Lösung mit Schwefelsäure leicht in das Hydantoin, $C_{20}H_{22}O_3N_4$, über. F. 183—184°.[2])

Lysursäure: Dibenzoyl-lysin: $C_6H_{12}(COC_6H_5)_2N_2O_2$.[3]) Entsteht beim Benzoylieren von Lysin nach Schotten-Baumann. Die Lysursäure bildet ein saures Baryumsalz: $2(C_6H_{12}[COC_6H_5]_2N_2O_2) + C_6H_{11}[COC_6H_5]_2N_2O_2)2Ba + 2H_2O$.[4]) 1 Teil dieses Salzes löst sich in 5000 Teilen Wasser von 15° unvollständig. In heißem absoluten Alkohol ist es leicht löslich. Es bildet silberglänzende Kristallnadeln. F. 144—145°.

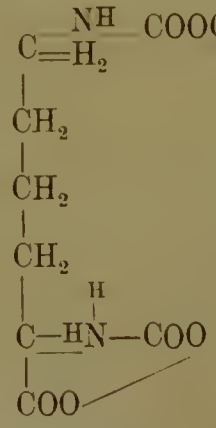
Das neutrale Baryumsalz: $(C_6H_{11}(COC_6H_5)_2N_2O_2)_2Ba + 1^1/_2H_2O$ ist leichter löslich in Wasser als das saure Salz (1:246).[4])

Neutrales lysinsaures Silber: $C_6H_{11}(COC_6H_5)_2N_2O_2Ag + {}^1/_2H_2O$.[4]) Es kristallisiert in Form schwer löslicher Kristallblättchen und wird durch Umsatz einer alkoholischen Lösung des sauren Baryumsalzes mit einer alkoholischen Lösung von Silbernitrat erhalten.

Erwähnt sei noch, daß Lysin selbst Silberoxyd leicht auflöst.

Lysinpikrolonat: $C_6H_{12}N_2O_2 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$. Leicht löslich in Wasser, weniger leicht in Alkohol. Zersetzungspunkt 246—252°.[5])

Lysinkarbonsaures Calcium:



Vgl. die Darstellung etc. beim glykokollkarbonsauren Calcium.[6])

---

1) *D. Lawrow*, Ueber die Spaltungsprodukte des Histons der Leukocyten. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, S. 388, 1899.

2) *R. O. Herzog*, Ueber den Nachweis von Lysin und Ornithin. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 34, S. 525, 1902.

3) *D. Lawrow*, Ueber die Benzoylierung der Hexonbasen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, S. 585, 1899.

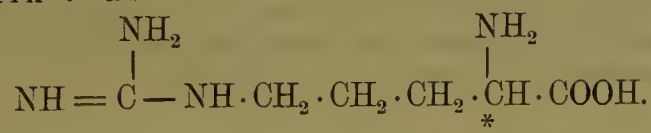
4) *Cl. Wildenow*, Ueber Lysursäure und ihre Salze. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 25, S. 523, 1898.

5) *J. Otori*, Die Pikrolonate einiger physiologisch wichtiger Verbindungen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 43, S. 305, 1904 05.

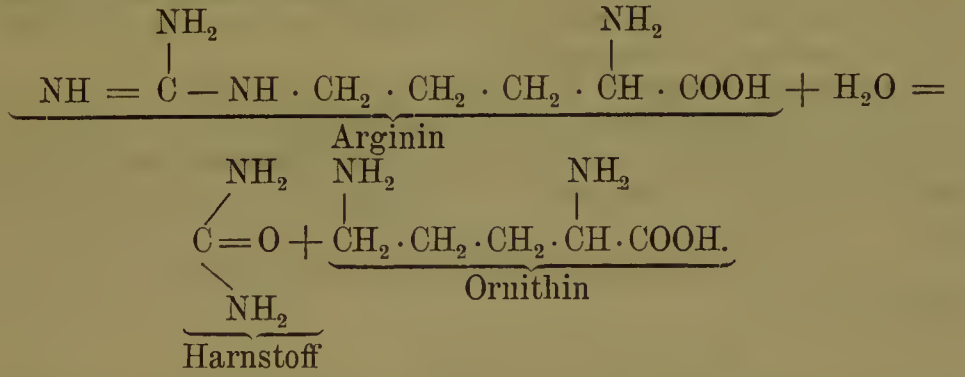
6) *M. Siegfried*, Ueber die Bindung von Kohlensäure durch amphotere Amidokörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 44, S. 85, 1905; Bd. 46, S. 401, 1905.

d-Arginin.

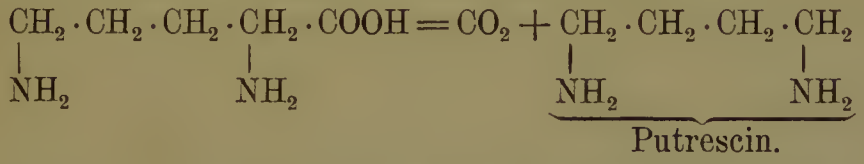
Guanidin-α-aminovaleriansäure:



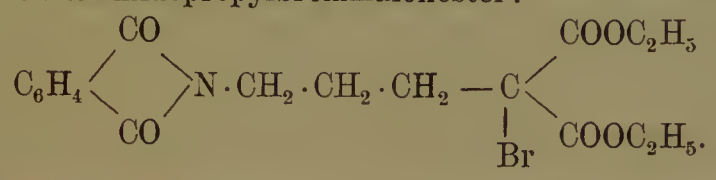
Seine Entdeckung verdanken wir E. Schulze und Steiger.[1]) Seine Konstitution ist sowohl durch Abbau als Synthese von E. Schulze und E. Winterstein[2]) aufgeklärt worden. Sie beobachteten, daß beim Kochen mit Barytwasser aus Arginin Harnstoff und Ornithin hervorgehen. Dieser Befund machte die folgende Konstitution für das Arginin wahrscheinlich:



Daß dem Ornithin die Konstitution einer α-δ-Diaminovaleriansäure zukommt, haben Ellinger[3]) und E. Fischer[4]) erwiesen. Ellinger fand, daß das Ornithin bei der Fäulnis unter Kohlensäureabspaltung in Tetramethylendiamin = Putrescin übergeht:



Emil Fischer stellte α-δ-Diaminovaleriansäure synthetisch dar. Er ging aus vom γ-Phtalimidopropylmalonester. Dieser Ester nimmt am tertiär gebundenen Kohlenstoff leicht ein Atom Brom auf. Es entsteht der Phtalimidopropylbrommalonester:



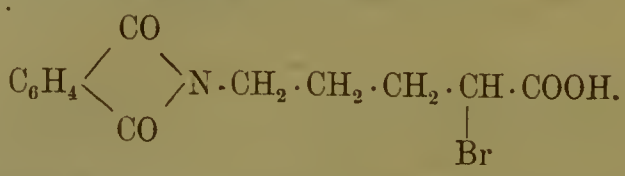
1) *E. Schulze* u. *E. Steiger*, Ueber das Arginin. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **XI**, S. 43, 1887 u. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **XIX**, S. 1177, 1886.

2) *E. Schulze* u. *E. Winterstein*, Ueber die Bildung von Ornithin bei der Spaltung des Arginins und über die Konstitution dieser beiden Basen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, S. 1, 1898 u. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 30, S. 2879, 1898.

3) *A. Ellinger*, Zur Konstitution des Ornithins und des Lysins. Zugleich ein Beitrag zur Chemie der Eiweißfäulnis. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 29, S. 334, 1900 u. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 31, S. 3183, 1899 u. Jg. 32, S. 3542, 1900.

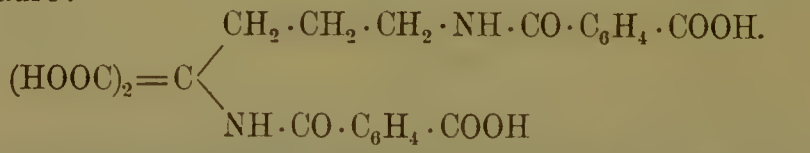
4) *Emil Fischer*, Synthese der α-δ-Diaminovaleriansäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 34, S. 454, 1901.

Durch Einwirkung von Ammoniak auf diese Verbindung erhält man nicht Diaminovaleriansäure, wie zu erwarten war, sondern α-Pyrrolidinkarbonsäure. Es mußte aus diesem Grunde ein Umweg eingeschlagen werden. Durch Verseifung und Abspaltung von einem Karboxyl wurde der bromhaltige Ester zunächst in die entsprechende δ-Phtalimido-α-bromvaleriansäure verwandelt:



Durch Einwirkung von Ammoniak auf diese Verbindung und nachträgliche Abspaltung des Phtalsäurerestes wird dann Ornithin erhalten, dessen Eigenschaften mit denen der racemisierten α-δ-Diaminovaleriansäure übereinstimmen.

Eine zweite Synthese hat Sörensen [1]) angegeben: Er geht aus von γ-Brompropylphtalimid und Phtalimidmalonester. Diese beiden Verbindungen liefern γ-Phtalimidpropylphtalimidmalonester. Aus diesem erhält man durch Verseifung mit Natronlauge das Natriumsalz der Säure:



Beim Eindampfen mit Salzsäure erhält man α-δ-Diaminovaleriansäure.

Erwähnt sei, daß das synthetische Ornithin sich durch das Brucinsalz in die beiden optisch-aktiven Formen spalten läßt. [2]) In diesem Zusammenhang sei auch auf die interessanten Versuche von Otto Riesser [3]) hingewiesen. Er spaltete dl-Arginin, indem er auf dl-Argininkarbonat frisch bereiteten Leberpreßsaft einwirken ließ. Das Gemisch blieb etwa 20 Stunden bei 37° stehen. Hierbei wird das in der Natur vorkommende d-Arginin von dem von Kossel und Dakin [4]) aufgefundenen, in der Leber vorhandenen Ferment, Arginase genannt, unter Wasseraufnahme in Harnstoff und d-Ornithin zerlegt. Das l-Arginin bleibt unverändert übrig. Eine Methode, um d-Arginin aus dl-Arginin zu bereiten, ist bis jetzt nicht aufgefunden worden.

Das d-Ornithin verdient noch ein ganz besonderes Interesse durch die Beobachtung von Jaffé, [5]) daß Hühner nach Verfütterung von Benzoësäure im Kloakeninhalte Ornithursäure = Dibenzoyl-ornithin ausscheiden.

Die endgültige Aufklärung der Konstitution des Arginins ver-

---

1) *S. P. L. Sörensen,* Ueber Synthesen von α-Aminosäuren durch Phtalimidmalonester. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **44**, S. 448, 1905.

2) *S. P. L. Sörensen,* Etudes sur la synthèse des acides aminés. C. r. des travaux du Laboratoire de Carlsberg. 6. Vol., 3te Livraison, 1905.

3) *O. Riesser,* Zur Kenntnis der optischen Isomeren des Arginins und Ornithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **49**, S. 210, 1906.

4) *A. Kossel* u. *H. D. Dakin,* Ueber die Arginase. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **41**, S. 321, 1904. — Weitere Untersuchungen über fermentative Harnstoffbildung. Ebenda, Bd. **42**, S. 181, 1904.

5) *M. Jaffé,* Ueber das Verhalten der Benzoësäure im Organismus der Vögel. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **X**, S. 1925, 1877. — Weitere Mitteilungen über die Ornithursäure. Ebenda, Bd. **XI**, S. 401, 1878.

danken wir E. Schulze und E. Winterstein.[1]) Sie stellten Arginin durch Einwirkung von Cyanamid auf Ornithin dar:

$$\underbrace{\begin{array}{l} CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH - COOH \\ \;\;| \qquad\qquad\qquad\quad | \\ NH_2 \qquad\qquad\quad NH_2 \end{array}}_{\text{Ornithin}} + \underbrace{CN - NH_2}_{\text{Cyanamid}} =$$

$$\underbrace{NH = \overset{\overset{NH_2}{|}}{C} - NH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \overset{\overset{NH_2}{|}}{CH}\cdot COOH}_{\text{Arginin.}}$$

Schließlich sei noch erwähnt, daß E. Bénech und F. Kutscher[2]) durch Oxydation von Arginin mit Baryumpermanganat Guanidin erhalten haben.

Eigenschaften: d-Arginin kristallisiert in rosettenartigen Drusen, die aus rechtwinkligen oder zugespitzten Tafeln und dünnen Prismen bestehen. Beim Erhitzen im Kapillarrohr zersetzt es sich gegen 207°. Die Lösung des Arginins reagiert stark alkalisch. Es ist leicht löslich in Wasser.[3])

Derivate: d-Argininnitrat: $C_6H_{14}N_4O_2\cdot HNO_3 + {}^1/_2H_2O$. Kleine weiße Nädelchen. Sie lösen sich leicht in Wasser, schwer in Weingeist, ziemlich leicht in heißem verdünntem Weingeist. F. 126°.

Saures d-Argininnitrat: $C_6H_{14}N_4O_2\cdot 2HNO_3$. Lange, farblose Nadeln. Es kristallisiert auch in Form von Drusen und schuppenartigen Täfelchen. F. gegen 150° unter Zersetzung.

d-Argininchlorhydrat: $C_6H_{14}N_4O_2,HCl$. Es bildet glänzende kleine Tafeln. Sie gehören dem monoklinen System an. Sie lösen sich leicht in Wasser. Beim Erhitzen im Kapillarrohr beginnt das Salz gegen 208° an zu sintern, bei 209° entweicht Gas und bei noch höherer Temperatur zersetzt es sich. $[\alpha]_D^{20°}$ einer ca. 10proz. Lösung $= +10{,}70°$. Zusatz von Salzsäure steigert das Drehungsvermögen. Bei Gegenwart von 7 Mol. HCl wurde $[\alpha]_D^{20°} = +20{,}78°$ gefunden.

d-Argininphosphorwolframat: $(C_6H_{14}N_4O_2)_3\cdot 2H_3PO_4\cdot 24WO_3 + 10H_2O$.[4]) Das d-Arginin wird durch Phosphorwolframsäure fast quantitativ gefällt. Fällt man Argininnitrat mit Phosphorwolframsäure bei Abwesenheit einer Mineralsäure, so bildet das Phosphorwolframat kleine, in kochendem Wasser ziemlich lösliche Prismen. Diese haben die angegebene Zusammensetzung. Die Eigenschaften des Phosphorwolframats und seine Zusammensetzung hängen sehr von den Bedingungen ab, unter denen das Arginin gefällt wird. Bei Anwesenheit von Mineral-

1) *E. Schulze* u. *E. Winterstein*, Ueber die Bildung von Ornithin bei der Spaltung des Arginins und über die Konstitution dieser beiden Basen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, S. 1, 1898 u. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 30, S. 2879, 1898.

2) *E. Bénech* u. *F. Kutscher*, Die Oxydationsprodukte des Arginins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 32, S. 278, 1901.

3) Vgl. auch *W. C. Gulewitsch*, Ueber das Arginin. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 27, S. 178, 1899.

4) Vgl. hierzu *E. Schulze* u. *E. Winterstein*, Ueber die bei der Spaltung der Eiweißsubstanzen entstehenden basischen Produkte. Ergebnisse der Physiol. (Asher-Spiro), Jg. I, S. 32, 1902 und *Riesser*, Zur Kenntnis der optischen Isomeren des Arginins und Ornithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 49, S. 210, 1906.

säuren entsteht ein käsiger, dicker Niederschlag. Er wird allmählich kristallinisch. Wird eine konzentrierte Argininsalzlösung mit konzentrierter Phosphorwolframsäurelösung gefällt, so bildet sich eine schleimige, fadenziehende Masse. Die Fällung ist in einem sehr großen Ueberschuß von Phosphorwolframsäure löslich.

Basisches d-Argininkupfernitrat: $(C_6H_{14}N_4O_2)\cdot 2Cu(NO_3)_2 + 3^1/_2H_2O$.[1]) Diese Verbindung wird erhalten durch Kochen einer Argininnitratlösung mit Kupferkarbonat. Sie bildet kugelförmige Aggregate von dunkelblauen Nadeln oder dünnen zugespitzten Prismen. Bei gewöhnlicher Temperatur lösen sich 1,05 Teile des Salzes in 100 Teilen Wasser. Die Lösung reagiert alkalisch. Das kristallwasserhaltige Salz schmilzt bei 112—114°, das entwässerte bei 232—234° unter Zersetzung.

Basisches d-Argininkupfersulfat: $C_6H_{14}N_4O_2\cdot 2CuSO_4 + 5^1/_2H_2O$.[1]) Es bildet kleine blaue Nadeln. Sie lösen sich in Wasser leichter als das basische Argininknpfernitrat.

Saures d-Argininsilbernitrat: $C_6H_{14}N_4O_2\cdot HNO_3 + AgNO_3$.[1]) Kristallisiert beim langsamen Verdunsten einer wässerigen Lösung in farblosen, schief abgeschnittenen, durchsichtigen Prismen. 100 Teile Wasser lösen bei 16° 13,75 Teile des Salzes. F. 183°.

Basisches d-Argininsilbernitrat: $C_6H_{14}N_4O_2\cdot AgNO_3 + {}^1/_2H_2O$.[1]) Es wird aus dem sauren Salz durch Zusatz der berechneten Menge Baryumhydroxyd gewonnen. Es bildet Rosetten oder warzenförmige Aggregate farbloser, durchsichtiger Prismen. Bei 16° lösen 100 Teile Wasser 1,3 Teile dieses Salzes. Die Lösung reagiert alkalisch.

d-Argininsilber: $3C_6H_{12}Ag_2N_4O_2.H_2O + C_6H_{11}Ag_3N_4O_2,H_2O$.[1]) Es ist fraglich, ob diese Verbindung einheitlich ist. Sie stellt ein weißes, amorphes Pulver dar und wird erhalten, indem man eine wässerige Argininnitratlösung mit so viel Silbernitrat versetzt, daß 2 Mol. des letzteren auf 1 Mol. des ersteren kommen. Fügt man nun die zur Bindung der Salpetersäure genügende Quantität Natronlauge oder Barytwasser zu, so fällt das genannte Salz aus. Es absorbiert Kohlensäure aus der Luft und färbt sich am Licht dunkel. In Säuren löst es sich leicht, ebenso in Ammoniak. In Wasser ist es schwer löslich.

Dibenzoyl-d-arginin: $C_6H_{12}(C_6H_5CO)_2N_4O_2$.[2]) Lange Nadeln oder Tafeln des rhombischen Systems. Sie lösen sich in 750 Teilen Wasser. F. unter Zersetzung bei 217,5–218°.

d-Argininpikrat: $C_6H_{14}N_4O_2\cdot C_6H_3O(NO_2)_3$ kristallisiert in langen, dünnen, seidenglänzenden, goldgelben Nadeln vom F. 205—206°. 100 Teile Wasser lösen bei 16° 0,49 Teile des Pikrats.

d-Argininpikrolonat: $C_6H_{14}N_4O_2\cdot C_{10}H_8N_4O_5 + H_2O$.[3]) Durch Fällung von d-Argininkarbonat mit einer alkoholischen Lösung von Pikrolonsäure. Es entsteht ein kristallinischer gelber Nieder-

---

1) Vgl. hierzu *E. Schulze* u. *E. Winterstein*, Ueber die bei der Spaltung der Eiweißsubstanzen entstehenden basischen Produkte. Ergebnisse der Physiol. (Asher-Spiro), Jg. I, S. 32, 1902 und *Riesser*, Zur Kenntnis der optischen Isomeren des Arginins und Ornithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 49, S. 210, 1906.

2) Vgl. auch *W. C. Gulewitsch*, Ueber das Arginin. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 27, S. 178, 1899.

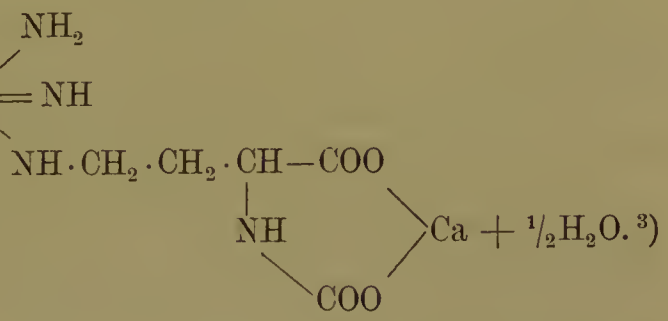
3) *Otto Riesser*, Zur Kenntnis der optischen Isomeren des Arginins und Ornithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 49, S. 210, 1906.

schlag. Er läßt sich aus heißem Wasser umkristallisieren. 100 ccm Wasser lösen bei 16° 0,05 Teile der Verbindung. F. 231°.

β-Naphtalinsulfo-d-arginin: $C_6H_{13}N_4O_2 \cdot SO_2H_7C_{10}$.[1]) Wird teils ölig, teils flockig-kristallinisch erhalten. Getrocknet bildet es ein weißes leichtes Pulver. F. 87—89° (unscharf).

d-Argininmethylesterchlorhydrat: $C_7H_{16}N_4O_2 \cdot 2HCl$[2]). In der üblichen Weise dargestellt. F. unter starkem Schäumen gegen 195°. In Wasser leicht löslich, ebenso in kaltem Methylalkohol und heißem Aethylalkohol, in den meisten übrigen organischen Lösungsmitteln schwer löslich oder unlöslich. Die wässerige Lösung reagiert auf Lackmus schwach sauer.

d-Argininkarbonsaures Calcium:



Vgl. die Darstellung usw. beim glykokollkarbonsauren Calcium.

Es seien an dieser Stelle auch die wichtigsten Eigenschaften und Derivate des **d-Ornithins** mit aufgeführt.

d-Ornithin: α, ε-Diaminovaleriansäure: $C_5H_{12}N_2O_2$, bildet eine stark alkalisch reagierende, in Alkohol schwer lösliche Masse. Es löst Silberoxyd und Kupferoxyd leicht auf.

Derivate: d-Ornithinkarbonat: Es bildet eine gelbliche, sirupöse Masse.

d-Ornithinchlorhydrat: $C_5H_{12}N_2O_2 + 1\frac{1}{2}HCl$.[4]) Wird aus der konzentrierten wässerigen Lösung durch Zusatz von absolutem Alkohol in Form kleiner hygroskopischer Nadeln abgeschieden. Es ist auch ein d-Ornithindichlorhydrat: $C_5H_{12}N_2O_2 \cdot 2HCl$ bekannt. Es kristallisiert aus Wasser in strahligen Kristallaggregaten. Es zeigt in 5proz. Lösung $[\alpha]_D^{20^\circ} = +16{,}8^\circ$.

d-Ornithinnitrat: $C_5H_{12}N_2O_2 \cdot HNO_3$. Breite Kristallblättchen.

d-Ornithinpikrat: $C_5H_{12}N_2O_2$, $C_6H_3N_3O_7 + H_2O$.[5]) Es kristallisiert aus Wasser in derben, sternförmig vereinigten Prismen. Es bildet auch große tafelförmige Kristalle. F. 198—199°.

d-Ornithinchlorplatinat: $C_5H_{12}N_2O_2$, H_2PtCl_6, bildet kleine hellgelbe, im Wasser leicht lösliche Kristalle.

---

1) *Otto Riesser,* Zur Kenntnis der optischen Isomeren des Arginins und Ornithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **49**, S. 210, 1906.

2) *Emil Fischer* u. *Umetaro Suzuki,* Synthese von Polypeptiden. X. Polypeptide der Diamino- und Oxyaminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **38**, S. 4173, 1905.

3) *M. Siegfried,* Ueber die Bindung von Kohlensäure durch amphotere Amidokörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **44**, S. 85, 1905; Bd. **46**, S. 401, 1905.

4) *M. Jaffé,* Weitere Mitteilungen über die Ornithursäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **XI**, S. 401, 1878.

5) *E. Schulze* u. *E. Winterstein,* Beiträge zur Kenntnis des Arginins und des Ornithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **34**, S. 128, 1901.

d-Ornithinphosphorwolframat:[1]) Durch Fällung der wässerigen Lösung von d-Ornithin mit Phosphorwolframsäure. Es bildet kleine, zu Gruppen vereinigte, in kochendem Wasser leicht lösliche glänzende Nadeln.

Dibenzoyl-d-ornithin = Ornithursäure: $C_5H_{10}N_2O_2 \cdot (C_6H_5 \cdot CO)_2$.[2]) [3]) Diese Verbindung ist, wie schon erwähnt, von Jaffé in dem Kloakeninhalt von Hühnern nach Verfütterung von Benzoësäure aufgefunden worden. Sie bildet kleine, kristallwasserfreie Nadeln. Sie lösen sich schwer in heißem Wasser, in Aether sind sie unlöslich, leichter löslich in Essigäther, am leichtesten in heißem Alkohol. F. 184°.

Kocht man eine neutrale Lösung von ornithursaurem Ammon mit Chlorcalcium, so erhält man das kristallinische Calciumsalz der Ornithursäure.[4]) Es ist in Alkohol und Aether unlöslich.

Ornithursaures Baryum: $(C_{19}H_{19}N_2O_4)_2Ba$. Durch Auflösen von Ornithursäure in warmer Barytlösung erhalten.

Monobenzoyl-d-ornithin; $C_5H_{11}(COC_6H_5)N_2O_2$.[4]) Es wird durch Kochen von Ornithursäure mit Salzsäure erhalten. Es bildet zarte, farblose, in Wasser leicht lösliche Nadeln. F. 225—230°. In Alkohol ist die Verbindung fast unlöslich.

Hydantoin des d-Ornithins: $C_{10}H_{20}O_3N_4$.[5]) Kristallfilz. F. 191—192°.

β-Naphtalinsulfo-d-ornithin: $C_5H_{10}N_2O_2(SO_2H_7C_{10})_2$.[6]) Wird als körniger weißer Niederschlag erhalten. F. 189°.

5. Diamino-poly-oxy-monokarbonsäuren.

Säure $C_{12}H_{26}N_2O_5$, vorläufig l-Diaminotrioxydodecansäure genannt.

$C_{12}H_{26}N_2O_5$. Diese Verbindung ist im Casein von Emil Fischer und Emil Abderhalden[7]) entdeckt worden. Ihre Konstitution ist noch nicht aufgeklärt, und daher auch die Bezeichnung Diaminotrioxydodecansäure nur als eine vorläufige zu betrachten.

Eigenschaften: Die Säure $C_{12}H_{26}N_2O_5$ besitzt keine charakteristische Kristallform. Sie bildet meist leichte Blättchen, die in der Regel zu Rosetten oder kugeligen Aggregaten verwachsen sind. Sie reagiert ganz schwach sauer und schmeckt sehr schwach bitter. Sie löst sich in verdünnten Säuren. Ihr Hydrochlorat ist in starker

---

1) *E. Schulze* u. *E. Winterstein*, Beiträge zur Kenntnis des Arginins und des Ornithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 34, S. 128, 1901.

2) *M. Jaffé*, Weitere Mitteilungen über die Ornithursäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. XI, S. 401, 1878.

3) *E. Schulze* u. *E. Winterstein*, Ueber die Bildung von Ornithin bei der Spaltung des Arginins und über die Konstitution dieser beiden Basen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, S. 1, 1898 u. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 30, S. 2879, 1898.

4) *M. Jaffé*, Ueber das Verhalten der Benzoësäure im Organismus der Vögel. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. X, S. 1925, 1877. — Weitere Mitteilungen über die Ornithursäure. Ebenda, Bd. XI, S. 401, 1878.

5) *R. O. Herzog*, Ueber den Nachweis von Lysin und Ornithin. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 34, S. 525, 1902.

6) *Otto Riesser*, Zur Kenntnis der optischen Isomeren des Arginins und Ornithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 49, S. 210, 1906.

7) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Notizen über Hydrolyse von Proteinstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 42, S. 540, 1904.

Salzsäure sehr schwer löslich. $[\alpha]_D^{20°}$ in 5 proz. wässriger Lösung ungefähr $-9°$. Die Verbindung selbst ist in Wasser ziemlich schwer löslich. Sie fällt aus ziemlich verdünnter Lösung mit Phosphorwolframsäure. Beim Erhitzen im Kapillarrohr zersetzt sich das reine Produkt gegen 270°.

Derivate: Kupfersalz: $C_{12}H_{24}N_2O_5Cu$. Es ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich. Es kristallisiert ohne Kristallwasser.

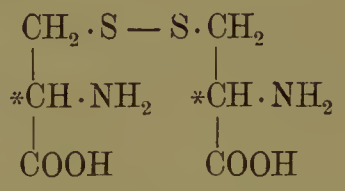
l-Diaminotrioxydodecansäurechlorhydrat. Es bildet äußerst feine Nädelchen. Dieses Derivat ist ganz besonders zur Reinigung der l-Diaminotrioxydodecansäure geeignet.

Erwähnt sei, daß der rohen Diaminotrioxydodecansäure offenbar noch andere homologe Verbindungen beigemengt sind.

6. Schwefelhaltige Aminosäuren.

Cystin.

α-Diamino-β-dithio-dilactylsäure:



Cystin ist als Spaltungsprodukt der Proteine zuerst von Külz,[1]) Emmerling,[2]) K. A. Mörner[3]) und Embden[4]) erkannt worden, nachdem schon 1810 Wollaston[5]) Cystin aus einem Harnstein isoliert hatte. Cystin soll im Harn stets in kleineren Mengen vorhanden sein. In größeren findet es sich bei der Cystinurie. Das Cystin steht in Beziehung zum Taurin und damit zur Taurocholsäure der Galle. Cystin ist ferner die Muttersubstanz der nach Verfütterung von Halogenbenzol bei Hunden im Harn auftretenden Halogenphenylmerkaptursäuren.[6]) Friedmann wies nach, daß diese Merkaptursäuren in ihrer Konstitution dem Cystin entsprechen.

Die Konstitution des Cystins ist von E. Friedmann[7]) und gleichzeitig von C. Neuberg[8]) aufgeklärt worden. Friedmann zeigte, daß das durch Reduktion aus Cystin darstellbare Cysteïn sich in

---

1) *E. Külz,* Zur Kenntnis des Cysteïns. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 27, S. 415, 1890.

2) *O. Emmerling,* Verh. d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Aerzte, **II**, S. 391, 1894.

3) *K. A. H. Mörner,* Cystin, ein Spaltprodukt der Hornsubstanz. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, S. 595, 1899. — Zur Kenntnis der Bindung des Schwefels in den Proteinstoffen. Ebenda, Bd. 34, S. 207, 1901/02.

4) *Gustav Embden,* Ueber den Nachweis von Cystin und Cystein unter den Spaltprodukten der Eiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 32, S. 94, 1901.

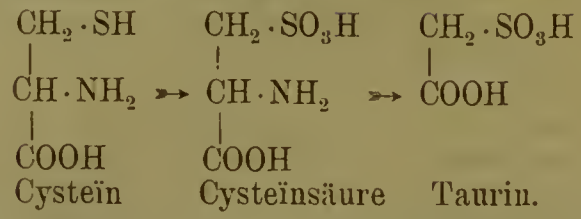
5) *Wollaston,* Philosoph. Transactions., S. 220, 1810.

6) *E. Baumann* u. *C. Preusse,* Ueber Bromphenylmerkaptursäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **XII**, S. 806, 1879. — Zur Kenntnis synthetischer Prozesse im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. V, S. 309, 1881.

7) *E. Friedmann,* Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge. 1. Mitt. Ueber die Konstitution des Cystins. Hofmeister's Beiträge, Bd. **III**, S. 1, 1902.

8) *Carl Neuberg,* Ueber Cystein. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 3161, 1902. — Vgl. auch *K. A. H. Mörner,* Zur Kenntnis der Spaltprodukte des Cystins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 42, S. 349, 1904

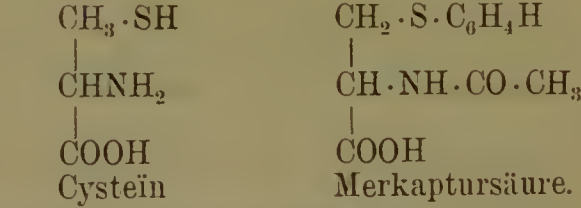
Cysteïnsäure überführen läßt, und diese wiederum in Taurin. Es ergeben sich folgende Beziehungen:



Neuberg erhielt aus Cysteïn durch Einwirkung von Salpetersäure Isäthionsäure: $CH_2(OH)\cdot CH_2\cdot SO_3H$. Diese steht zum Taurin im Verhältnis von Oxy- zur Aminosäure. Die aus diesen Untersuchungen gefolgerte Konstitution des Cysteïns und damit auch des Cystins ist schließlich durch die Synthese des dl-Cystins durch Erlenmeyer [1]) erhärtet worden. Er erhitzte Benzoylserinester mit Phosphorpentasulfid auf 120° und erhielt nach dem Kochen der gebildeten Substanz mit konzentrierter Salzsäure Cystin.

Schließlich ist es Emil Fischer und Raske [2]) gelungen, von l-Serin ausgehend zum Cystin zu gelangen. Aus l-Serinmethylesterchlorhydrat wird bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid $Cl\cdot CH_2\cdot CH(NH_3Cl)\cdot COOCH_3$ erhalten. Wird dieser Ester mit starker Salzsäure erhitzt, so entsteht das Hydrochlorid der α-Amino-β-chlorpropionsäure: $Cl\cdot CH_2\cdot CH(NH_2)\cdot COOH$. Die freie Säure geht nun beim Erhitzen mit Baryumhydrosulfid in Cystin über. Wie schon erwähnt, hat der gleiche Weg dazu gedient, um aus l-Serin d-Alanin zu gewinnen, indem die genannten Forscher die α-Amino-β-chlorpropionsäure durch Behandlung mit Natriumamalgam in schwach saurer Lösung in Alanin überführten. Auf diesem Wege sind l-Serin, d-Alanin und Cystein resp. Cystin in engste Beziehung zu einander gebracht worden.

In diesem Zusammenhange sei noch kurz die Konstitution der Merkaptursäuren erwähnt und mit derjenigen des Cysteïns verglichen. [3])



Der Umstand, daß bei der Hydrolyse besonders von schwefelreichen Proteinen, speziell von Keratinsubstanzen, α-Thiomilchsäure [4]) beobachtet wird, hat zu der Vermutung geführt, daß im Eiweiß ein zweites isomeres Cystin vorkomme, nämlich eine β-Di-

1) *Erlenmeyer jun.*, Synthese des Cystins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 36, S. 2720, 1903.

2) *Emil Fischer* u. *Karl Raske*, Verwandlung des l-Serins in aktives natürliches Cystin. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 41, 893 (1908).

3) *E. Friedmann*, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge. 3. Mitt. Ueber die Konstitution der Merkaptursäuren. Hofmeister's Beiträge, Bd. IV, S. 486, 1903.

4) Vgl. *Suter*, Ueber die Bindung des Schwefels im Eiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XX, S. 564, 1895.

amino-α-dithio-dilactylsäure. Nach Friedmann's [1]) Beobachtungen läßt sich jedoch auch aus dem gewöhnlichen Cystin α-Thiomilchsäure darstellen und somit liegt vorläufig kein Grund zur Annahme von zwei isomeren Cystinarten vor.

Eigenschaften: Cystin kristallisiert in farblosen sechsseitigen Täfelchen, deren Seiten gleich lang sind. Seltener beobachtet man Prismen. Cystin ist in Wasser und Alkohol unlöslich, es löst sich in Mineralsäuren, sowie in Oxalsäure. In Essigsäure ist es unlöslich und ebenso in Weinsäure. In Alkali löst es sich, ferner auch in den neutralen und sauren Karbonaten der Alkalien und in Ammoniak. In kohlensaurem Ammon ist es unlöslich. Aus alkalischer und speziell aus ammoniakalischer Lösung wird Cystin durch Essigsäure vollständig gefällt. $[\alpha]_D^{20°} = -222°$ in Normalsalzsäure. [2]) Cystin fällt mit Phosphorwolframsäure. [3])

Zum qualitativen Nachweis des Cystins ist am besten die sog. Schwefelbleiprobe geeignet. Wird Cystin in alkalischer Lösung gekocht und ein lösliches Bleisalz zugefügt, so tritt Schwärzung ein. Es entsteht Bleisulfid. Es wird hierbei jedoch nicht der gesamte Schwefel des Cystins abgespalten, sondern es werden nur etwa $^2/_3$ davon frei.

Derivate: Cystinmethylesterchlorhydrat: $C_8H_{16}N_2S_2O_4 \cdot 2HCl$. [2]) In der üblichen Weise durch Veresterung von Cystin mit Methylalkohol und gasförmiger, trockener Salzsäure zu erhalten. Das salzsaure Salz ist in Wasser leicht löslich. Es löst sich auch in warmem Methyl- und Aethylalkohol. Es ist unlöslich in Aether und Petroläther und sehr schwer löslich in Essigäther und Benzol. F. gegen 173° unter starkem Aufschäumen und nachfolgender Braunfärbung. Das Salz zieht an der Luft Wasser an. $[\alpha]_D^{20°} = -38{,}4°$ in methylalkoholischer Lösung. In wässeriger Lösung ändert sich die Drehung, wahrscheinlich infolge eintretender Verseifung.

Aus dem freien Ester erhält man das Nitrat, Sulfat und Oxalat kristallinisch.

Benzoyl-cystin: $C_6H_{10}N_2S_2O_4(C_7H_5O)_2$. [4]) Wird nach Schotten-Baumann aus Cystin erhalten. Es fällt zunächst das Natriumsalz des Benzoylcystins in Form eines voluminösen Niederschlages aus. Er zeigt sich unter dem Mikroskop als aus feinen silberglänzenden Nadeln zusammengesetzt. Das Benzoylcystin selbst ist in Wasser unlöslich, schwer löslich in Aether, leichter in alkohol-

---

1) *E. Friedmann*, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge. 2. Mitt. α-Thiomilchsäure, ein Spaltprodukt der Keratinsubstanzen Hofmeister's Beiträge, Bd. **III**, S. 184, 1902. — Vgl. auch *K. A. H. Mörner*, Ist α-Thiomilchsäure ein unmittelbares Spaltungsprodukt der Proteinstoffe? Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **42**, S. 365, 1904.

2) Vgl. *Emil Fischer* u. *Umetaro Suzuki*, Zur Kenntnis des Cystins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **45**, S. 405, 1905. — Vgl. auch *Emil Abderhalden*, Beitrag zur Kenntnis des in Harnsteinen vorkommenden Cystins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **51**, S. 391, 1907.

3) Vgl. *E. Winterstein*, Ueber eine Methode zur Abscheidung der organischen Basen aus den Phosphorwolframsäureniederschlägen und über das Verhalten des Cystins gegen Phosphorwolframsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **34**, S. 153, 1901.

4) *E. Goldmann* u. *E. Baumann*, Zur Kenntnis der schwefelhaltigen Verbindungen des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **XII**, S. 254, 1888. — *Karl Brenzinger*, Zur Kenntnis des Cystins und des Cysteïns. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **XVI**, S. 552, 1892. — Vgl. auch *Bruno Mester*, Beiträge zur Kenntnis der Cystinurie. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **XIV**, S. 109, 1890.

haltigem Aether und in Alkohol. Es kristallisiert aus Alkohol in feinen, zu blumenkohlartigen Aggregaten vereinigten Nadeln. F. 180—181°.

α-Naphtylisocyanat-cystin: $(C_{14}H_{13}N_2O_3S)_2$·[1]) Bildet eine voluminöse Masse.

Wie schon erwähnt, erhält man durch Reduktion von Cystin 2 Mol. Cysteïn, und zwar bewirkt man diese am besten durch Zinn und Salzsäure.

Cysteïn: $CH_2 \cdot SH$ / $*CHNH_2$ / $COOH$ ist eine starke Base. Es löst sich in Wasser, Ammoniak, Essigsäure und in Mineralsäuren. Cysteïn geht leicht durch Oxydation in Cystin über. Cysteïnchlorhydrat zeigt $[\alpha]_D^{20°} = -12{,}6°$.

Aus der salzsauren Lösung wird Cysteïn durch Sublimat vollständig gefällt. Es bildet sich dabei $2C_3H_7NO_2S \cdot 3HgCl_2$. Diese Verbindung ist in kaltem Wasser und in Weingeist unlöslich, schwer löslich in siedendem Wasser und Alkohol. Beim Kochen mit Wasser tritt Zersetzung ein.

Aethylcysteïn: $C_3H_6NO_2(SC_2H_5)$. Es bildet perlmutterglänzende Blättchen. F. 226—228°. $[\alpha]_D^{20°} = -12{,}36°$.

Benzylcysteïn: $C_3H_6NO_2(SC_7H_7)$.[2]) Leucinähnliche Blättchen. Sie sind unlöslich in Alkohol und Aether, löslich in heißem Wasser, in Säuren und Alkalien. F. 215° unter Zersetzung.

II. Aminosäuren der aromatischen Reihe.

l-Phenylalanin.

Phenyl-α-aminopropionsäure: $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot \overset{*}{C}H(NH_2) \cdot COOH$. l-Phenylalanin ist von Schulze u. Barbieri[3]) 1881 entdeckt worden. Von den Methoden zur Synthese von dl-Phenylalanin seien die von Erlenmeyer,[4]) Sörensen[5]) und E. Fischer[6]) erwähnt. Am

---

1) *Carl Neuberg* u. *A. Manasse*, Die Isolierung der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 2359, 1905. — *C. Neuberg* u. *E. Rosenberg*, Ueber die α-Naphtylisocyanatverbindungen einiger Aminosäuren. Biochem. Zeitschr., Bd. 5, S. 456, 1907.

2) Vgl. *Suter*, Ueber die Bindung des Schwefels im Eiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **XX**, S. 564, 1895.

3) *E. Schulze* u. *J. Barbieri*, Ueber das Vorkommen von Phenylamidopropionsäure unter den Zersetzungsprodukten der Eiweißstoffe. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **XIV**, S. 1785, 1881. — *E. Schulze*, Ueber einige stickstoffhaltige Bestandteile der Keimlinge von Soja hispida. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **XII**, S. 405, 1888.

4) *Erlenmeyer jun.*, Ueber die Kondensation der Hippursäure mit Phtalsäureanhydrid und mit Benzaldehyd. Liebig's Annalen, Bd. 275, S. 1, 1893. — Ueber Benzoylamidozimtsäure und deren Aethylester. Ebenda, S. 8. — Ferner über Benzoylamidophenylpropionsäure (Benzylhippursäure) und ihre Spaltung in Phenylalanin und Benzoësäure. Ebenda, S. 13.

5) *S. P. L. Sörensen*, Ueber Synthesen von α-Aminosäuren durch Phtalimidmalonester. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **44**, S. 448, 1905.

6) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. IV. Derivate des Phenylalanins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **37**, S. 3062, 1904.

geeignetsten zur Gewinnung von dl-Phenylalanin ist das von E. FISCHER angegebene Verfahren. FISCHER geht von der Benzylmalonsäure aus: $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH<\genfrac{}{}{0pt}{}{COOH}{COOH}$. Sie wird in ätherischer Lösung mit Brom stehen gelassen. Es bildet sich Benzylbrommalonsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CBr<\genfrac{}{}{0pt}{}{COOH}{COOH}$. Wird diese auf 125—130° erhitzt, so bildet sich Phenyl-α-brompropionsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CHBrCOOH$, aus der bei der Einwirkung von Ammoniak dl-Phenylalanin entsteht. Durch Spaltung der Formylverbindung des dl-Phenylalanins mit Hilfe des Brucinsalzes ist das l-Phenylalanin erhalten worden.[1]) Es sei noch angeführt, daß l-Phenylalanin aus d-Phenylalanin durch die Ueberführung in die entsprechende Bromhydrozimtsäure gewonnen werden kann.[1]) d-Phenylalanin geht unter Einwirkung von Nitrosylbromid in d-α-Bromhydrozimtsäure über. Aus dieser erhält man durch Einwirkung von Ammoniak l-Phenylalanin.

Eigenschaften: l-Phenylalanin[1]) kristallisiert in perlmutterglänzenden Blättchen. Sie sind in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, leichter in heißem Wasser. In Methylalkohol ist l-Phenylalanin etwas löslich, in den anderen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist es dagegen so gut, wie unlöslich. Beim Erhitzen im Kapillarrohr schmilzt es unter Zersetzung gegen 283°. Der Geschmack des l-Phenylalanins ist leicht bitter. $[\alpha]_D^{20^\circ} = -35{,}1^\circ$ in wässeriger Lösung. Bemerkt sei, daß beim Kochen mit starker Salpetersäure eine Lösung von Phenylalanin sich gelb färbt (Xanthoproteinreaktion). Zum qualitativen Nachweis des Phenylalanins ist die folgende Probe sehr geeignet: Wird Phenylalanin mit 25 proz. Schwefelsäure und einem Körnchen von Kaliumbichromat erhitzt, so entsteht Geruch nach Phenylazetaldehyd.

Derivate: l-Phenylalaninchlorhydrat: $C_9H_{11}NO_2 \cdot HCl$. Fast unlöslich in rauchender Salzsäure.

Phenylisocyanat-l-phenylalanin:

$$\begin{array}{l} C_6N_5 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH \\ \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\quad NH \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5. \end{array}$$ [2])

Bildet aus heißem Wasser kristallisiert farblose Nadeln. F. gegen 182°. In kaltem Wasser und Aether fast unlöslich, leicht löslich in heißem Alkohol. $[\alpha]_D^{20^\circ} = +61{,}25^\circ$ in alkalischer Lösung.

Formyl-l-phenylalanin: $C_{10}H_{11}NO_3$.[1]) F. gegen 167°, nachdem die Substanz etwa bei 163° anfing, zu sintern. Aus warmem Wasser kristallisiert die Verbindung in schiefen, vierseitigen Täfelchen, die aber häufig durch Abstumpfung der spitzen Ecken sechsseitig erscheinen. Die Kristalle haben in reinem Zustand einen seidenartigen Glanz. $[\alpha]_D^{20^\circ} = +75{,}2^\circ$ in alkoholischer Lösung.

---

1) *Emil Fischer* u. *Walter Schoeller*, Synthese von Polypeptiden. XXII. Derivate des l-Phenylalanins. Liebig's Annalen, Bd. 357, 1907.

2) Vgl. auch *Emil Fischer* u. *A. Mouneyrat*, Spaltung einiger racemischer Aminosäuren in die optisch-aktiven Komponenten. IV. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 33, S. 2383, 1900.

l-Tyrosin.

Para-oxy-phenyl-α-aminopropionsäure:

$CH_2 \cdot \overset{*}{C}H(NH_2)COOH.$

l-Tyrosin ist schon von Liebig 1846 aufgefunden worden.[1]) Synthetisch ist dl-Tyrosin aus Phenylalanin durch dessen Ueberführung in p-Nitrophenylalanin erhalten worden.[2]) Letzteres wird mit Zinn- und Salzsäure zu p-Aminophenylalanin reduziert. Das erhaltene salzsaure Salz wird dann in weingeistiger Lösung mit salpetriger Säure behandelt und gekocht. Eine zweite Synthese[3]) geht von p-Oxybenzaldehyd und Hippursäure aus. Beide werden zu p-Oxy-α-Benzoylaminozimtsäure kondensiert. Aus dieser erhält man durch Reduktion mit Natriumamalgam Benzoyltyrosin und durch dessen Spaltung mit Salzsäure dl-Tyrosin.

Durch Spaltung des dl-Benzoyltyrosins[4]) durch das Brucin- oder Cinchoninsalz erhält man die beiden optisch aktiven Komponenten.

Eigenschaften: l-Tyrosin ist in Wasser sehr schwer löslich. Bei 20° löst sich 1 Teil in 2454 Teilen Wasser. Viel leichter löst es sich in heißem Wasser (1 : 154). Es löst sich leicht in Alkalien und deren Karbonaten und in Säuren. In Eisessig ist es in ganz reinem Zustand so gut wie unlöslich. Aus Wasser kristallisiert es in zu Bündeln vereinigten Nadeln. Sie bestehen aus Prismen. F. unter Zersetzung gegen 314—318° $[\alpha]_D^{20°} = -8{,}64°$ in 21 proz. Salzsäure. In 4 proz. Salzsäure gelöst, dreht l-Tyrosin $-13{,}2°$. Das Drehungsvermögen des l-Tyrosin ist von der Konzentration der vorhandenen Säuren stark abhängig.

Tyrosin gibt mit Millon's Reagens eine Fällung, die namentlich beim Erwärmen sich rasch rot färbt. Wird Tyrosin in einigen Tropfen warmer konzentrierter Schwefelsäure gelöst, die Lösung in Wasser gegossen und mit Baryumkarbonat neutralisiert, filtriert und zu dem neutralen Filtrat ein Tropfen neutraler Eisenchloridlösung zugesetzt, so tritt eine schön violette Farbe auf (Piria'sche Probe). — Gibt man etwas festes Tyrosin zu einigen ccm einer aus 1 Vol. Formalin, 45 Vol. Wasser und 55 Vol. konzentrierter Schwefelsäure bestehenden Lösung, so erhält man beim Sieden eine Grünfärbung (Denigès-Mörner).[5])

---

1) *Justus Liebig,* Baldriansäure und ein neuer Körper aus Käsestoff. Liebig's Annalen, Bd. 57, S. 127, 1846.

2) *E. Erlenmeyer jun.* u. *A. Lipp,* Ueber künstliches Tyrosin. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. XV, S. 1544, 1882.

3) *E. Erlenmeyer* u. *J. T. Halsey,* Ueber eine neue Synthese des Tyrosins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 30, S. 2981, 1897. — Zwei neue Synthesen des Tyrosins. Liebig's Annalen, Bd. 307, S. 138, 1899.

4) *Emil Fischer,* Spaltung einiger racemischer Aminosäuren in die optisch-aktiven Komponenten. II. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 32, S. 3638, 1900.

5) *Carl Th. Mörner,* Farbenreaktion des Tyrosins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 37, S. 86, 1903.

Derivate: l-Tyrosinchlorhydrat: $C_9H_{11}NO_3 \cdot HCl + 2H_2O$. Prismen. Entstehen beim Eindunsten einer salzsauren l-Tyrosinlösung.

l-Tyrosinäthylesterchlorhydrat: $C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOC_2H_5 \cdot HCl$. Schwer löslich in Alkohol. Kristallisiert in Nadeln. F. 166°. Der freie Ester bildet flache Prismen aus Essigäther. F. 108—109°.[1])

Benzoyl-l-tyrosin: $C_{16}H_{15}NO_4$.[2]) Glänzende Blätter oder Tafeln aus heißem Wasser. F. 165—166°. $[\alpha]_D^{20°} = + 19{,}25°$ in 8 proz. alkalischer Lösung[3]) und + 18,29° in 5 proz. alkalischer Lösung.

Dibenzoyl-l-tyrosin: $C_{23}H_{19}O_5N$.[4]) Feine mikroskopische Kristalle. F. 211—212°. Die Verbindung ist in Alkohol leicht löslich, unlöslich in kaltem Wasser.

Di-β-naphtalinsulfo-l-tyrosin: $C_{10}H_7 \cdot SO_2 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH(COOH) \cdot NH \cdot SO_2 \cdot C_{10}H_7$.[3]) Bei der Darstellung dieses Derivates nach der üblichen Methode fällt zunächst das Natriumsalz der erwähnten Verbindung in Form eines weißen, flockigen Niederschlages aus. Aus heißem Wasser umkristallisiert, erhält man Nadeln. Sie lösen sich in heißem Wasser ziemlich leicht (1 : 50), schwer in kaltem Wasser. In verdünntem Methylalkohol löst sich das Salz in der Wärme. In Aethylalkohol ist es sehr schwer löslich, unlöslich in Aether, Benzol, Essigäther. Im Kapillarrohr erhitzt sintert die Substanz bei 250° und schmilzt bei 252—254° unter Schäumen.

Aus dem Natriumsalz erhält man die freie Säure durch Umsetzen mit Salzsäure. Sie ist auch in heißem Wasser schwer löslich, dagegen löst sie sich ziemlich leicht in heißem Alkohol. Aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bildet Di-β-naphtalinsulfo-l-tyrosin mikroskopische, eng zu Rosetten gelagerte Nädelchen. Beim langsamen Erkalten entstehen größere, zu traubenförmigen Gebilden und Bündeln verwachsene Blättchen. Die Substanz hat keinen scharfen Schmelzpunkt. Sie bildet bei 100—102° ein zähes Oel, das erst über 120° flüssig wird. Ueber 145—150° erhitzt tritt Aufschäumen ein.

Durch Lösen des Di-β-naphtalinsulfo-l-tyrosins in heißem, verdünntem Ammoniak erhält man das Ammoniumsalz dieser Verbinbindung. Es kristallisiert beim Abkühlen in feinen zweigartig verwachsenen, mehrere Millimeter langen Nadeln.

Das Baryumsalz ist auch in heißem Wasser schwer löslich.

α-Naphtylisocyanat-l-tyrosin: $C_{20}H_{18}N_2O_4$.[5]) Feine sternförmig gruppierte Nadeln. F. 205—206°.

---

1) ***Emil Fischer***, Ueber die Ester der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **34**, S. 433, 1901.

2) ***Emil Fischer***, Spaltung einiger racemischer Aminosäuren in die optisch-aktiven Komponenten. II. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **32**, S. 3638, 1900.

3) ***Emil Fischer*** u. ***Peter Bergell***, Ueber die Derivate einiger Dipeptide und ihr Verhalten gegen Pankreasfermente. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **36**, S. 2592, 1903.

4) ***Albert Schultze***, Die Benzoylverbindungen der bei der Spaltung der Eiweißkörper entstehenden Aminosäuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **29**, S. 467, 1900.

5) ***Carl Neuberg*** u. ***A. Manasse***, Die Isolierung der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **38**, S. 2359, 1905. — ***C. Neuberg*** u. ***E. Rosenberg***, Ueber die α-Naphtylisocyanatverbindungen einiger Aminosäuren. Zeitschr. Zeitschr., Bd. **5**, S. 456, 1907.

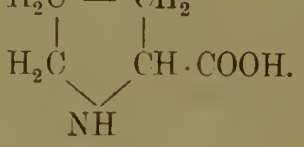
Im Anschluß sei das **3,5-Dijod-l-tyrosin**

erwähnt, das bei der Hydrolyse des Achsenskelettes der Koralle Gorgonia Cavolini erhalten worden ist. Es war schon von Drechsel [1]) isoliert worden. Er hatte die Verbindung Jodgorgosäure genannt. Ihre Konstitution ist erst durch die Arbeiten von Wheeler und Jamieson [2]) und Henze [3]) aufgeklärt worden. 3,5-Dijod-l-tyrosin läßt sich leicht durch Eintragen von 4 Aequivalenten fein gepulverten Jods in eine Lösung von l-Tyrosin in 2 Aequivalenten Natronlauge darstellen. Aus heißem Wasser kristallisiert die Verbindung in Nadeln. F. unter lebhaftem Aufschäumen und Bräunung gegen 213°. $[\alpha]_D^{20°} = +2{,}2°$ in 25proz. wäßrigem Ammoniak †), $+3{,}0°$ in 4proz. Salzsäure. [4])

III. Aminosäuren der heterocyklischen Reihe.

l-Prolin.

l-α-Pyrrolidinkarbonsäure:



Sie ist 1901 von Emil Fischer [5]) entdeckt worden. Die Synthese des l-Prolins ist noch nicht ausgeführt, indem das dl-Prolin bis jetzt nicht in seine optisch-aktiven Komponenten zerlegt worden ist. dl-Prolin hat Willstätter [6]) auf folgendem Wege erhalten. Er ging aus von Natriummalonester $CHNa(COO \cdot C_2H_5)_2$ und Trimethylenbromid $Br \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot Br$. Man erhält in der Kälte Brompropylmalonester: $Br \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(COO \cdot C_2H_5)_2$. Mit Brom gelangt man zu α-δ-Dibrompropylmalonester $Br \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CBr(COO \cdot C_2H_5)_2$ und aus diesem erhält man beim Erhitzen mit methylalkoholischem Ammoniak auf 140° α_1-α_1-Pyrrolidindikarbon-

1) *E. Drechsel*, Beiträge zur Chemie einiger Seetiere. II. Ueber das Achsenskelett von Gorgonia Cavolini. III. Ueber das Jod im Gorgonin. Zeitschr. f. Biologie, **33**, 90 (1896).

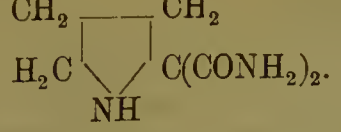
2) *Henry C. Wheeler* und *George S. Jamieson*, Synthesis of Jodgorgic acid. American chem. Journal, **33**, 365 (1905).

3) *M. Henze*, Zur Kenntnis der jodbindenden Gruppe der natürlich vorkommenden Jodeiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, **51**, 64 (1907).

4) *Emil Abderhalden* u. *Markus Guggenheim*, Synthese von Polypeptiden. XXIV. Derivate des 3,5-Dijod-l-tyrosins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **41**, 1237 (1908).

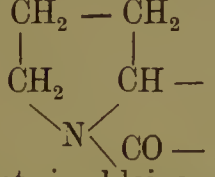
5) *Emil Fischer*, Ueber die Hydrolyse des Caseins durch Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **33**, S. 151, 1901.

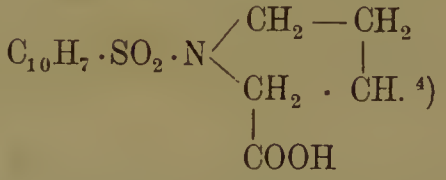
6) *Richard Willstätter*, Synthese der Hygrinsäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **33**, S. 1160, 1900. — Vgl. auch *S. P. L. Sörensen* u. *A. C. Andersen*, Studien über Aminosäuresynthesen. VII. Prolin (α-Pyrrolidincarbonsäure). Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **56**, S. 236, 1908.

säurediamid  Durch Verseifen mit Salzsäure oder Barytwasser gelangt man dann zum Prolin. — Emil Fischer[1]) hat auf anderem Wege Prolin dargestellt. γ-Phtaliminopropylmalonester gibt mit Brom γ-Phtaliminopropylbrommalonester und dieser geht beim Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak auf 100° wenigstens zum Teil in Prolin über.

Eigenschaften: l-Prolin kristallisiert aus Alkohol in flachen Nadeln. $[\alpha]_D^{20°} = -77{,}40°$. Es ist in Wasser und Alkohol leicht löslich und schmeckt süß. F. 206—209° (Kossel[2]) gibt 220—222° an). Beim Erhitzen von Prolin und auch beim Eindampfen einer Lösung tritt Geruch nach Pyrrolidin auf.

Derivate: Kupfersalz. Es kristallisiert in langgestreckten Blättchen und Prismen und ist tief blau gefärbt. Es ist in Alkohol löslich.

Phenylisocyanatverbindung von l-Prolin und das entsprechende Hydantoin:[3]) Die Phenylisocyanatverbindung selbst zeigt keine Neigung zum Kristallisieren, wohl aber das durch Einengen seiner Lösung mit etwa 4proz. Salzsäure entstehende Anhydrid:  In warmem Alkohol und Aceton erheblich leichter löslich, als in Wasser. In Aether schwer löslich. Die Verbindung kristallisiert aus diesen Flüssigkeiten meist in kleinen Prismen. Aus heißem Wasser erhält man flache Nadeln, die bei 144° schmelzen.

β-Naphtalinsulfo-l-prolin:  [4])

Aus heißem, verdünntem Alkohol und aus Wasser kristallisiert die Verbindung in dünnen, oft zentimeterlangen Blättchen. Sie enthalten 1 Mol. Wasser. Im Kapillarrohr beginnen sie bei 80° zu sintern und bei 133,7° ist die ganze Masse geschmolzen. Die Verbindung ist schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, schwer in Aether.

Pikrat des l-Prolins: $C_{11}H_{12}H_4O_9$.[5]) Kristallisiert aus absolutem Alkohol in Form großer, glänzender, oft büschelförmig vereinigter Nadeln. F. 153—154°.

---

1) *Emil Fischer*, Synthese der α-δ-Diaminovaleriansäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 34, S. 454, 1901.

2) *A. Kossel* u. *H. D. Dakin*, Ueber Salmin und Clupeïn. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 41, S. 407, 1904.

3) *Emil Fischer*, Ueber die Hydrolyse des Caseins durch Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 33, S. 151, 1901.

4) *Emil Fischer* u. *Peter Bergell*, Ueber die β-Naphtalinsulfoderivate der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 3779, 1902.

5) *D. Alexandroff*, Ueber den Nachweis der α-Pyrrolidinkarbonsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 46, S. 17, 1905.

l-Oxyprolin.

l-Oxy-α-pyrrolidinkarbonsäure: $C_5H_9O_3N$. Seine Entdeckung verdanken wir Emil Fischer.[1]) Seine Konstitution ist noch nicht völlig aufgeklärt.[2]) Durch Reduktion mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium ist aus Oxyprolin α-Prolin erhalten worden.

Eigenschaften: Oxyprolin bildet farblose Tafeln. Es löst sich in Alkohol schwer, leicht in Wasser. Es zersetzt sich beim Erhitzen im Kapillarrohr gegen 270° unter Aufschäumen und Bräunung. $[\alpha]_D^{20°} = -81{,}04°$. Es schmeckt süß.

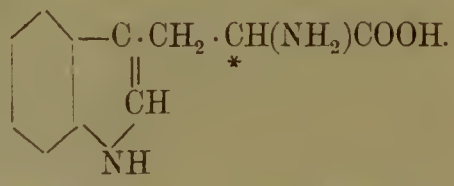
Derivate: Kupfersalz: Leicht löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol. Es kristallisiert schwer.

Phenylisocyanat-l-oxyprolin: $C_{12}H_{14}O_4N_2$. Feine, farblose, meist zu Büscheln verwachsene Blättchen. Sie zersetzen sich im Kapillarrohr erhitzt gegen 175°.

β-Naphtalinsulfo-l-oxyprolin: $C_{15}H_{15}O_5NS + H_2O$.[3]) Kristallisiert aus Wasser in äußerst dünnen, manchmal langgestreckten Blättchen. Beim langsamen Verdunsten einer konzentrierten alkoholischen Lösung bilden sich dentritisch verwachsene, lange, dünne Blättchen. Sie sintern bei 86° und schmelzen bei 91 bis 92°. Schwerlöslich in kaltem Wasser, leichter in heißem. Leichtlöslich in Alkohol und ziemlich leicht in Aether.

Es sei noch hervorgehoben, daß Sörensen[4]) beobachtet hat, daß α-Amino-δ-oxyvaleriansäure beim Abdampfen mit starker Salzsäure zum Teil in Prolin übergeht. Dieser Befund hat die Möglichkeit eröffnet, daß im Eiweiß entweder Prolin und Oxyprolin gar nicht primär vorgebildet sind, oder doch neben diesen beiden Verbindungen Aminooxy- und Aminodioxyvaleriansäure vorkommen. Eine klare Entscheidung dieser Frage ist noch nicht gefallen. Jedenfalls sind die genannten Oxyaminosäuren bis jetzt noch nicht unter den Spaltprodukten der Proteine aufgefunden worden.

l-Tryptophan.

l-Indolaminopropionsäure: 

In reinem Zustand wurde diese Aminosäure zum ersten Male von Hopkins und Cole[5]) 1901 erhalten. Man war diesem Produkte sehr

---

1) *Emil Fischer,* Ueber eine neue Aminosäure aus Leim. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 2660, 1902.

2) *Hermann Leuchs,* Synthese von Oxypyrrolidin-karbonsäuren (Oxyprolinen). Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 1937, 1905.

3) *Emil Fischer* u. *Peter Bergell,* Ueber die β-Naphtalinsulfoderivate der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 3779, 1902.

4) *S. P. L. Sörensen,* Ueber Synthesen von α-Aminosäuren durch Phtalimidmalonester. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 44, S. 448, 1905.

5) *F. Gowland Hopkins* u. *Sydney W. Cole,* A contribution to the chemistry of proteids. I. Preliminary study of a hitherto undescribed product of tryptic digestion. Journ. of physiol. Vol. 27, p. 418, 1901. — II. The constitution of tryptophane, and the action of bacteria upon it. Ebenda, Vol. 29, p. 451, 1903.

lange auf der Spur. Schon TIEDEMANN und GMELIN [1]) beschrieben eine Farbenreaktion des Pankreassaftes mit Chlorwasser und CLAUDE BERNARD [2]) begegnete derselben Reaktion bei der Untersuchung der Verdauungsflüssigkeit von Casein. STADELMANN [3]) fällte ferner aus Produkten der Trypsinverdauung durch Bromwasser ein rotviolettes Produkt, das er Proteinochromogen nannte. Auch NENCKI [4]) hat ähnliche Beobachtungen gemacht. Der Name Tryptophan stammt von NEUMEISTER. [5]) Die Gewinnung des reinen Tryptophan war erst durch die Entdeckung von HOPKINS und COLE, daß diese Aminosäure aus schwefelsaurer Lösung mit Quecksilbersulfat fällbar ist, ermöglicht.

Die Synthese des l-Tryptophans ist noch nicht ausgeführt, dagegen hat ELLINGER [6]) das dl-Tryptophan dargestellt. ELLINGER klärte zunächst die Konstitution der von NENCKI beobachteten Skatolessigsäure = Indol-Pr-3-propionsäure auf, nachdem er schon vorher die von E. und H. SALKOWSKI unter den Eiweißfäulnisprodukten entdeckte Skatolkarbonsäure als identisch mit der Indol-Pr-3-essigsäure erkannt hatte. Diese Beobachtungen bildeten die Grundlage zur Aufklärung der Konstitution des Tryptophans. Zu seiner Synthese gingen ELLINGER und FLAMAND [7]) von β-Indolaldehyd aus. Durch Kondensation dieser Verbindung mit Hippursäure erhielten diese Forscher ein in rotgelben Prismen kristallisierendes Azlacton, das, mit stark verdünnter Natronlauge gekocht, unter Wasseraufnahme zur Indolyl-α-benzoyl-amino-acrylsäure aufgespalten wird: $C_8H_6N \cdot CHO +$

$$COOH \cdot CH_2 \cdot NH \cdot COC_6H_5 = C_8H_6N \cdot CH : \begin{array}{c} N \\ / \quad \backslash\!\backslash \\ C \qquad C \cdot C_6H_5 \\ | \qquad\quad | \\ OC - O \end{array} + 2H_2O +$$

$$NaOH = C_8H_6N \cdot CH : \begin{array}{c} C \cdot NH \cdot COC_6H_5. \\ | \\ COOH \end{array}$$

Die Ueberführung dieses Produktes in dl-Indolalanin gelang durch Reduktion mit Natrium in alkoholischer Lösung.

---

1) *Tiedemann* u. *Gmelin*, Die Verdauung nach Versuchen. Heidelberg u. Leipzig 1826.

2) *Claude Bernard*, Mémoire sur le pancréas. C. r. de l'Acad. des Sciences. Suppl. 1, 1855.

3) *E. Stadelmann*, Ueber das beim tiefen Zerfall der Eiweißkörper entstehende Proteinochromogen, den die Bromreaktion gebenden Körper. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 26, S. 491, 1890.

4) *M. Nencki*, Zur Kenntnis der pankreatischen Verdauungsprodukte des Eiweißes. Berichte der Dentschen Chem. Gesellsch., Jg. 28, S. 560, 1895.

5) *R. Neumeister*, Ueber die Reaktionen der Albumosen und Peptone. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 26, S. 329, 1890.

6) *Alexander Ellinger*, Ueber die Konstitution der Indolgruppe im Eiweiß und die Quelle der Kynurensäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 37, S. 1801, 1904. — Ueber die Konstitution der Indolgruppe im Eiweiß. II. Mitt.: Synthese der Indol-Pr-3-propionsäuren (NENCKI's Skatolessigsäure). Ebenda, Jg. 38, S. 2884, 1905. — Ueber die Konstitution der Indolgruppe im Eiweiß. III. Mitt.: Oxydation des Tryptophans zu β-Indolaldehyd. Ebenda, Jg. 39, S. 2515, 1906.

7) *Alexander Ellinger* u. *Claude Flamand*, Ueber die Konstitution der Indolgruppe im Eiweiß. IV. Vorläufige Mitt.: Synthese des racemischen Tryptophans. Ebenda, Jg. 40, S. 3029, 1907.

$$C_8H_6N\cdot CH : \underset{\displaystyle COOH}{\overset{\displaystyle |}{C}}\cdot NH\cdot COC_6H_5 + H_2 + H_2O = C_8H_6N\cdot CH_2\cdot \underset{\displaystyle COOH}{\overset{\displaystyle |}{CH}}\cdot NH_2 + C_6H_5\cdot COOH.$$

Hervorgehoben seien noch die Beziehungen des Tryptophans zum Indol und Skatol und ferner zur Kynurensäure = γ-Oxy-β-chinolinkarbonsäure.[1])

Eigenschaften: l-Tryptophan kristallisiert aus Wasser in Blättchen. Es ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, leichter in heißem. Es schmeckt leicht bitter. Beim Erhitzen im Kapillarrohr färbt es sich gegen 260° gelb und schmilzt bei 289°. $[\alpha]_D^{20°} = +6{,}3°$, in $^1/_2$ normaler Natronlauge gelöst. In normaler Salzsäure beträgt die Drehung $+1{,}31°$ [2]) und in Wasser etwa $-30°$.[3])

l-Tryptophan zeigt einige charakteristische Farbenreaktionen. Eine wässerige Lösung von Tryptophan färbt sich auf Zusatz von Bromwasser violett. Unterschichtet man eine Lösung von Tryptophan mit konzentrierter Schwefelsäure und gibt dann Glyoxylsäure zu, so tritt an der Berührungsstelle beider Lösungen ein violetter Ring auf. Beim Umschütteln nimmt die ganze Lösung eine violette Färbung an. Tryptophan gibt ferner mit Millon's Reagens eine Braunrotfärbung [2]) und beim Kochen mit starker Salpetersäure tritt Gelbfärbung ein. Tryptophan gibt auch die Pyrrolreaktion. Mit Aldehyden erhält man schöne Farbreaktionen. Es sei hier nur erwähnt, daß auf Zusatz einer schwach schwefelsauren Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd und von konzentrierter Schwefelsäure zu einer Lösung von Tryptophan eine rotviolette Färbung auftritt, die in Dunkelviolett übergeht.[4]) Beim Kochen von Tryptophan mit Zucker und rauchender Salzsäure entsteht eine an die sog. Liebermann-sche Reaktion erinnernde violette Farbe.[2])[5])

Derivate: Kupfersalz: $(C_{11}H_{11}N_2O_2)_2Cu$.[2]) Da es außerordentlich schwer in Wasser löslich ist, wurde zu seiner Darstellung folgender Weg eingeschlagen. Eine Lösung von l-Tryptophan in Wasser wird mit frisch gefälltem Kupferoxyd gekocht. Die Lösung bleibt hierbei ganz farblos. Sie wird abgekühlt und zur Lösung des Kupferoxyds vorsichtig kalte, verdünnte Salzsäure zugegeben. Das Kupfersalz des l-Tryptophans bleibt als hellblauer Niederschlag zurück.

l-Tryptophanchlorhydrat: $C_{11}H_{12}N_2O_2\cdot HCl$. Schwer löslich in Salzsäure.

---

1) *J. Liebig*, Ueber Kynurensäure. Liebig's Annalen, Bd. 86, S. 125, 1853. — *R. Camps*, Ueber Liebig's Kynurensäure und das Kynurin, Konstitution und Synthese beider. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 33, S. 390, 1901. — *Alexander Ellinger*, Die Entstehung der Kynurensäure. Ebenda, Bd. 43, S. 325, 1904.

2) *Emil Abderhalden* u. *Martin Kempe*, Beitrag zur Kenntnis des Tryptophans und einiger seiner Derivate. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 52, S. 207, 1907.

3) *H. Fischer*, Notiz zum optischen Verhalten des Tryptophans. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 55, 74, 1908 und *Emil Abderhalden* und *Louis Baumann*, Notizen über l-Tryptophan. Ebenda 55, 412 (1908).

4) *Erwin Rohde*, Die Farbenreaktionen der Eiweißkörper mit p-Dimethylaminobenzaldehyd und anderen aromatischen Aldehyden. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 44, S. 161, 1905.

5) *Sydney W. Cole*, On certain colour reactions of proteid due to tryptophane. Journal of Physiology, Bd. 30, S. 311, 1903.

l-Tryptophanmethylesterchlorhydrat: $C_{12}H_{15}N_2O_2Cl$.[1]) In der üblichen Weise dargestellt. Man erhält es durch Fällen mit Essigester aus methylalkoholischer Lösung in Form eines kristallinischen Pulvers. Es löst sich leicht in Alkohol und Wasser, schwer in Essigester und Aether. Das kristallinische Präparat zeigt unter dem Mikroskop kleine Nadeln, die zu büschelförmigen Aggregaten vereinigt sind. F. gegen 214° unter starker Zersetzung und Gasentwicklung. Der freie l-Tryptophanmethylester[1]) schmilzt bei 89,5°. Er ist leicht löslich in Methylalkohol, schwerer in Essigester und Aether, sehr schwer in Petroläther. Aus Aether umkristallisiert, bildet er ziemlich große Tafeln, die an einem Ende rechtwinklig abgeschnitten und am anderen zugespitzt sind. Oft bildet die Verbindung Krusten aus konzentrisch kristallinischen, nierenförmigen Aggregaten.

Phenylisocyanat-l-tryptophan: $C_{18}H_{17}N_3O_3$.[1]) Aus Methylalkohol mit Wasser ausgefällt erhält man diese Verbindung in feinen Nadeln. F. 166°. Leicht löslich in Alkohol, Essigester und Aether, schwer in kaltem Wasser. Die Verbindung ist lichtempfindlich. Die ursprünglich farblose Substanz wird allmählich rosa. Setzt man sie dem Sonnenlicht aus, so wird sie intensiv rot. Zugleich sinkt der Schmelzpunkt.

β-Naphtalinsulfo-l-tryptophannatrium: $C_{21}H_{17}N_2O_4SNa$.[1]) Mikroskopische Nadeln. F. 304°.

α-Naphtylisocyanat-l-tryptophan: $C_{22}H_{19}O_3N_3$.[2])[3]) Aus heißem Alkohol erhält man diese Verbindung in mikro-kristallinischen Nadeln, die sich bei 144° dunkel färben und bei 159 bis 160° schmelzen.

Benzolsulfo-l-tryptophan: $C_{17}H_{16}N_2O_4S$.[3]) Kristallisiert aus warmem Alkohol nach Zusatz von Wasser bis zur bleibenden Trübung und Wiederauflösung der Ausscheidung durch Kochen in derben Nadeln. F. unter Zersetzung bei 185°. Bildet ein ziemlich schwerlösliches Natriumsalz.

l-Tryptophanpikrat: $C_6H_3N_3O_7 \cdot C_{11}H_{12}N_2O_2$.[4]) Aus wässeriger Lösung scheiden sich zu glänzenden Büscheln vereinigte Nadeln und Tafeln aus. Sie besitzen eine karminrote Farbe. In Wasser ziemlich schwer löslich, ebenso in Aether, in Alkohol leicht löslich. F. 195—196° mit geringer Gasentwicklung.

l-Tryptophanpikrolonat: $C_{10}H_8N_4O_5 \cdot C_{11}H_{12}N_2O_2$.[4]) Orangerote, büschelförmige Nadeln. In Wasser schwer löslich, in Alkohol leicht löslich, weniger in Aether. F. 203—204° unter Gasentwicklung.

Es sei noch erwähnt, daß Neuberg und Popowski[5]) die beim

---

1) *Emil Abderhalden* u. *Martin Kempe*, Beitrag zur Kenntnis des Tryptophans und einiger seiner Derivate. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 52, S. 207, 1907.

2) *Carl Neuberg* u. *A. Manasse*, Die Isolierung der Aminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 2359, 1905. — *C. Neuberg* u. *E. Rosenberg*, Ueber die α-Naphtylisocyanatverbindungen einiger Aminosäuren. Biochem. Zeitschr., Bd. 5, S. 456, 1907.

3) *Alexander Ellinger* u. *Claude Flamand*, Ueber synthetisch gewonnenes Tryptophan und einige seiner Derivate. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 55, 8 (1908).

4) *M. Mayeda*, Zum Nachweis des Tryptophans und des Phenylalanins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 41, S. 261, 1907.

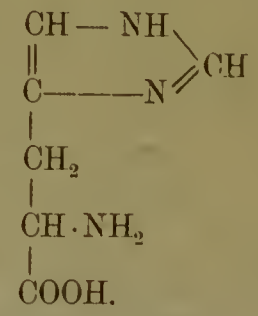
5) *C. Neuberg* u. *N. Popowski*, Die Indolaminopropionsäure und ihre Halogenverbindungen (Tryptophanreaktion). Biochem. Zeitschr., Bd. II, S. 357, 1907.

Zusatz bestimmter Mengen Brom- oder Chlorwasser zu einer Tryptophanlösung entstehenden Verbindungen genauer untersucht haben. Sie erhielten Verbindungen von folgender Zusammensetzung: $C_{11}H_{11}N_2O_2Br$ resp. $C_{11}H_{11}N_2O_2Cl$ und $C_{11}H_{11}N_2O_2Br_3$ resp. $C_{11}H_{11}N_2O_2Cl_3$.

Bei der Darstellung des l-Tryptophans haben Abderhalden und Kempe [1]) eine an Sauerstoff reichere Verbindung beobachtet, die sich auch sonst durch ihre Eigenschaften scharf von l-Tryptophan unterscheidet. Sie kristallisiert in Nadeln und ist in Wasser schwerer löslich als l-Tryptophan. F. 293°, nachdem das Produkt schon bei 276° angefangen hat, sich gelb zu färben. Die Analyse gab auf $C_{11}H_{12}N_2O_3$ stimmende Werte. Das Produkt ist vorläufig als Oxytryptophan bezeichnet worden. Es ist möglich, daß es sich bei der Darstellung des l-Tryptophans nachträglich bildet, vieles spricht jedoch dafür, daß es primär vorgebildet ist. In diesem Falle wäre es als ein neues Spaltprodukt der Proteine zu betrachten.

l-Histidin.

l-β-Imidazol-α-aminopropionsäure:



l-Histidin ist 1896 von A. Kossel [2]) entdeckt worden. Seine Synthese ist noch nicht ausgeführt, dagegen ist seine Konstitution vor allem durch die Arbeiten von Pauly, Windaus und Knoop [3]) [4]) aufgeklärt worden.

Salzsaures Histidin mit salpetrigsaurem Silber umgesetzt gibt Oxydesamino-histidin = Imidazolmilchsäure. Aus diesem Produkt haben Knoop und Windaus β-Imidazolpropionsäure dargestellt. Diese erwies sich mit einem Präparat identisch, welches aus Glyoxylpropionsäure, Formaldehyd und Ammoniak erhalten worden war.

Eigenschaften: l-Histidin bildet blätterige Kristalle. Ihre Lösung reagiert stark alkalisch. In Alkohol ist l-Histidin wenig löslich, in Aether unlöslich. Eine ca. 3 proz. Lösung von l-Histidin zeigt $[\alpha]_D^{20°} = -39{,}74°$. Bei Zusatz von Säuren geht die Drehung in Rechts-

---

1) *Emil Abderhalden* u. *Martin Kempe*, Beitrag zur Kenntnis des Tryptophans und einiger seiner Derivate. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 52, S. 207, 1907.

2) *A. Kossel*, Ueber die basischen Stoffe der Zellkerne. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 22, S. 177, 1896. — Vgl. auch *S. G. Hedin*, Zur Kenntnis der Spaltprodukte der Proteinkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 22, S. 191, 1896.

3) *Siegmund Fränkel*, Darstellung und Konstitution des Histidins. Monatsh. f. Chemie, Bd. 24, S. 229, 1903. — *A. Kossel*, Bemerkungen zu der Mitteilung des Herrn Siegmund Fränkel: „Ueber Darstellung und Konstitution des Histidins." Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 39, S. 212, 1903. — *Herm. Pauly*, Ueber die Konstitution des Histidins. I. Mitt. Ebenda, Bd. 42, S. 508, 1904. — *Franz Knoop*, Abbau und Konstitution des Histidins. Hofmeister's Beiträge, Bd. 10, S. 111, 1907.

4) *F. Knoop* u. *A. Windaus*, Die Konstitution des Histidins. Hofmeister's Beiträge, Bd. 7, S. 144, 1905. — *A. Windaus* u. *F. Knoop*, Zur Konstitution des Histidins. Hofmeister's Beiträge, Bd. 8, S. 407, 1906.

drehung über. Histidin gibt in sodaalkalischer Lösung mit Diazobenzolsulfosäure eine kirschrote Färbung. Tyrosin gibt eine ähnliche Farbenreaktion. Beim Kochen einer Lösung von Histidin mit Bromwasser tritt nach einiger Zeit eine dunkel weinrote Färbung auf.[1])

Histidin fällt mit Phosphorwolframsäure. Im Ueberschusse des Fällungsmittels ist der Niederschlag löslich. Wird eine mit Salpetersäure neutralisierte Lösung von Histidin mit Silbernitrat versetzt, so entsteht kein Niederschlag. Gibt man jetzt vorsichtig Ammoniak zu, so tritt eine voluminöse, amorphe Fällung ein, die sich im überschüssigen Ammoniak leicht auflöst. Der bei 100° getrocknete Niederschlag hat die Zusammensetzung $C_6H_7Ag_2N_3O_2 + H_2O$.

Derivate: l-Histidinmonochlorhydrat: $C_6H_9N_3O_2 \cdot HCl + H_2O$. Es kristallisiert aus der wässerigen Lösung in dicken, glashellen Kristallen. Sie gehören dem rhombischen System an. F. 251—252°. Das Salz dreht in wässeriger Lösung nach rechts.[2]) Das Wasser wird erst bei 140° abgegeben.

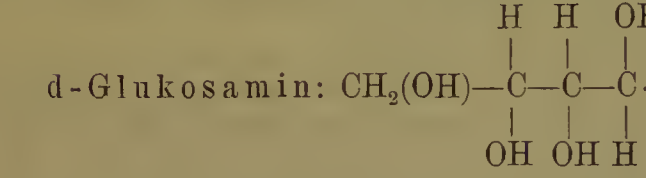
l-Histidindichlorhydrat[3]): $C_6H_9N_3O_2 \cdot 2HCl$. Kristallisiert rhombisch. F. unter Zersetzung bei 231—233°. Mit Baryumchlorid bildet es ein Doppelsalz: $(C_6H_9N_3O_2 \cdot 2HCl)_2BaCl_2 + 2H_2O$.[4])

A. Kossel[5]) gibt für $C_6H_9N_3O_2 \cdot HCl$ $[\alpha]_{20°}^{D} = +1{,}74°$ an und für $C_6H_9N_3O_2 \cdot 2HCl + 5{,}32°$ resp. $+6{,}46°$ je nachdem auf 1 Mol. Histidin 2 oder 4 Mol. HCl vorhanden sind.

Eine Gruppe für sich bildet das

d-Glukosamin.[6])

d-Glukosamin:



$CH_2(OH)—C(H)(OH)—C(H)(OH)—C(H)(OH)\cdot CH(NH_2)\cdot COH.$

Dieser Aminozucker ist von Ledderhose[7]) zum erstenmal als salzsaures Salz aus entkalkten Hummerschalen gewonnen worden. Als Baustein mancher Proteine und speziell der Mucine erkannte ihn Friedrich Müller.[8]) Die Kenntnis seiner Struktur verdanken wir Emil Fischer und H. Leuchs.[9]) Das d-Glukosamin ist als eine

1) *Franz Knoop,* Eine Farbreaktion des Histidins. Hofmeister's Beiträge, Bd. **11**, S. 356, 1908.

2) *A. Kossel* u. *F. Kutscher,* Ueber das Histidin. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **28**, S. 382, 1899.

3) In der Literatur findet sich die Bezeichnung „Dichlorid". Sie wird besser vermieden und an ihre Stelle die korrekte Benennung „Mono- und Dichlorhydrat" gesetzt.

4) *D. Lawrow,* Ueber die Spaltungsprodukte des Histons der Leukocyten. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, S 388, 1899.

5) *A. Kossel* u. *F. Kutscher,* Ueber Histidin. I. *A. Kossel,* Ueber das optische Drehungsvermögen des Histidins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, S. 362, 1899.

6) Vgl. über die Stellung des Glukosamins zu den übrigen Aminosäuren: *Emil Abderhalden,* Lehrbuch der physiol. Chemie. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien, 1908.

7) *Ledderhose,* Ueber Chitin und seine Spaltprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 2, S. 213, 1878/79 und Ueber Glukosamin. Ebenda, Bd. **4**, S. 139, 1880.

8) *Friedrich Müller,* Beiträge zur Kenntnis des Mucins und einiger damit verwandter Eiweißstoffe. Zeitschr. f. Biol., Bd. **42**, S. 468, 1901.

9) *Emil Fischer* und *Hermann Leuchs,* Synthese des Serins, der l-Glukosaminsäure und anderer Oxyaminosäuren. Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Jg. **35**, S. 3787, 1902. — Synthese des d-Glukosamins. Ebenda, Jg. **36**, S. 24, 1903.

α-Aminoglukose oder als eine α-Aminomannose zu betrachten. Fischer und Leuchs gingen bei der Synthese des d-Glukosamins von der d-Glukosaminsäure aus. Sie hatten diese durch Anlagerung von Ammoniak an d-Arabinose und Einwirkung von Blausäure auf das erhaltene d-Arabinosimin und Verseifung des entstandenen Produktes gewonnen. Durch Reduktion der d-Glukosaminsäure gelangten sie zu d-Glukosamin.

Eigenschaften: Das freie Glukosamin reagiert alkalisch. Es löst sich leicht in Wasser und heißem Methylalkohol, schwerlöslich in Alkohol, unlöslich in Aether und Chloroform. Es kristallisiert in reinem Zustande in farblosen Nadeln vom Zersetzungspunkt ca. 110°. $[\alpha]_D^{20°} = +47{,}08$.

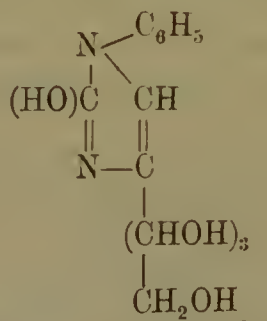
Derivate: Chlorhydrat: $C_6H_{11}(NH_2)O_5 \cdot HCl$. Glänzende, süßlich-salzig schmeckende monokline Kristalle. Leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol, gar nicht in Aether. $[\alpha]_D^{20°} = +73{,}7°$. Glukosamin ist mit Hefe nicht gärungsfähig. Es löst Kupferoxydhydrat mit lazurblauer Farbe. Es reduziert Fehlingsche Lösung. Mit Phenylhydrazin erhält man in allerdings geringer Ausbeute das Osazon der d-Glukose.

Tetrabenzoyl-d-glukosamin: $C_6H_9(C_7H_5O)_4NO_5$.[1]) Lange, gegen 197°—198° schmelzende Nadeln. In Wasser ist die Verbindung unlöslich, leicht löslich in Chloroform, ziemlich löslich in heißem Alkohol, Benzol, Eisessig, sehr schwer löslich in Aether.

Dibenzoyl-d-glukosamin:[1]) Feine glänzende Nadeln aus heißem Alkohol. Unlöslich in Wasser, leichter löslich in Aether, Alkohol und Eisessig als das 4-Benzoat. Schmelzpunkt gegen 166° unter Zersetzung und starkem Aufschäumen.

Monoacetyl-d-glukosamin:[2]) Schöne, farblose, zu Gruppen vereinigte, bis 3 cm lange, dicke Nadeln aus siedendem absolutem Methylalkohol. Leicht löslich in Wasser und kochendem Methylalkohol. Die Substanz bräunt sich beim Erhitzen gegen 150°. Bei ca. 190° zersetzt sie sich.

Phenylisocyanatverbindung[3]): In gallertigen Massen erhalten. Bessere Eigenschaften besitzt das bei etwa einstündigem Kochen der Substanz mit 20proz. Essigsäure entstehende Anhydrid, $C_{13}H_{16}N_2O_5$.



α-Tetraoxybutyl-ν-phenyl-μ-hydroxy-imidazol.

1) *Ludwig Kueny*, Ueber Benzoesäureester der Kohlehydrate, des Glukosamins und einiger Glukoside. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **14**, S. 330, 1890.

2) *R. Breuer*, Ueber das freie Chitosamin. Berichte d. Deutchen chem. Gesellsch. Jg. **31**, S. 2193, 1898.

3) *H. Steudel*, Eine neue Methode zum Nachweis des Glukosamins und ihre Anwendung auf die Spaltungsprodukte der Mucine. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **34**, S. 353, 1901/02.

Das Anhydrid ist in kaltem Wasser und in Alkohol wenig löslich, leicht löslich in heißem Wasser und in heißem Alkohol, unlöslich in Aether. 1 Teil Substanz löst sich in 156,25 Teilen kalten Wassers. Beim Erhitzen im Kapillarröhrchen beginnt das Anhydrid gegen 200° sich zu bräunen. Es schmilzt bei 210°. $[\alpha]_D^{20°} = +76{,}9°$.

d-Glukosaminchlorhydrat-p-nitrophenylhydrazon:[1]) $CH_2(OH)\cdot(CHOH)_3\cdot CH(NH_2\cdot HCl)\cdot CH{:}N\cdot NH\cdot C_6H_4(NO_2)$. Mikroskopische Kristallnadeln aus wenig heißem Wasser nach Zusatz der 20fachen Menge Alkohol. Beim Erhitzen tritt bei 202° Dunkelfärbung ein, und bei 210° zersetzt sich die Verbindung unter Gasentwicklung. Sie löst sich in Wasser mit hellgelber Farbe. Schwer löslich in Alkohol und Pyridin, unlöslich in den übrigen organischen Lösungsmitteln.

α-Tetraoxybutyl-γ-phenyl-imidazolyl-μ-mercaptan:[1])

$$\begin{array}{l} N{=}C(SH) \\ | \quad >N\cdot C_6H_5. \\ (C_4H_9O_4)\cdot C{=}CH \end{array}$$

Entsteht aus äquimolekularen Mengen von Glukosamin und Phenylsenföl unter Austritt von 1 Mol. Wasser. Durchsichtige, derbe Prismen. Aus heißem Wasser kristallisiert die Verbindung in federförmigen, bis 1 cm langen Nadeln. Leicht löslich in heißem, wenig löslich in kaltem Alkohol und Wasser, unlöslich in Essigester und Benzol. $[\alpha]_D^{20°} = +58{,}20°$.

---

1) *C. Neuberg* und *H. Wolff*, Ueber den Nachweis des Chitosamins. Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. Jg. **31**, S. 3840, 1901.

III.

Ueberblick über den Gehalt einiger Proteine an Aminosäuren.

In den folgenden Tabellen (S. 74 ff.) sind die Resultate aller derjenigen Untersuchungen über die einfachsten Bausteine der Proteine zusammengefaßt, bei denen die erwähnten Methoden zur Isolierung der Aminosäuren zur Anwendung gekommen sind. Wir haben bereits betont, daß die Ausbeuten an den einzelnen Bausteinen nicht als quantitative betrachtet werden dürfen. Eine Ausnahme machen Tyrosin, Glutaminsäure, Lysin, Arginin und Histidin. Für die Bestimmung dieser Aminosäuren haben wir recht exakte Methoden. Wir haben die einzelnen Proteine nach ihrer Verwandtschaft zu Gruppen zusammengefaßt. Es ist vorläufig noch nicht möglich, die Einteilung der Eiweißstoffe nach rein chemischen Gesichtspunkten vorzunehmen. Wir sind einstweilen zum großen Teil auf physikalische Eigenschaften als Unterscheidungsmerkmal der so mannigfaltigen Proteine angewiesen. Wir wollen gleich bemerken, daß zurzeit kein Beweis dafür vorliegt, daß irgendeiner der mit besonderen Namen belegten Eiweißstoffe ein chemisch einheitliches Individuum darstellt. Auch der Umstand, daß es gelungen ist, eine Anzahl von Proteinen in Kristallform zu erhalten, beweist nichts für ihre Reinheit. Alle Erfahrungen und vor allem auch die Art der Darstellung der einzelnen Proteine sprechen vielmehr dafür, daß höchst wahrscheinlich alle uns bis jetzt bekannten Proteine als Gemische zu betrachten sind. Dagegen sind die Methoden zur Darstellung der einzelnen Proteingemische durch die Arbeiten von Hofmeister und Osborne und ihren Schülern so gut ausgearbeitet worden, daß es ohne weiteres gelingt, immer dasselbe „Protein“ mit der gleichen Zusammensetzung zu erhalten. Wie ein Blick auf die unten mitgeteilten Resultate der Untersuchung verschiedenartiger Proteine zeigt, besitzen die zu bestimmten Gruppen vereinigten Eiweißstoffe eine recht ähnliche Zusammensetzung. So fehlt z. B. den Albuminen das Glykokoll, den in Alkohol löslichen Pflanzeneiweißstoffen das Lysin, während z. B. die Globuline stets Glycin aufweisen und die in Alkohol unlöslichen Pflanzenproteine stets Lysin besitzen.

Die jetzige Einteilung der Eiweißstoffe darf nur als eine provisorische betrachtet werden. Mit den Fortschritten der Eiweißchemie

wird es möglich sein, die einzelnen Eiweißarten besser zu definieren, und vor allem werden Mittel und Wege gefunden werden, sie noch weiter zu reinigen. Bis zu einer definitiven, auf fester Grundlage ruhenden Einteilung der Proteine ist noch eine Unsumme von Arbeit nötig. Zunächst glaubte man, die Proteine nach ihrer elementaren Zusammensetzung vergleichen zu können. Es ist klar, daß bei so komplizierten Verbindungen die Resultate der Elementaranalysen gar nichts aussagen. Sie können höchstens verraten, ob das eine oder andere Element fehlt oder in sehr großen Mengen vorhanden ist usw. Auch die Vergleichung der Proteine untereinander nach ihrem Gehalt an einzelnen Aminosäuren vermag uns keinen genügend eindeutigen Einblick in die Zusammengehörigkeit von Eiweißstoffen zu geben. Wir können die Resultate der totalen Hydrolyse von Eiweißstoffen zurzeit nur in beschränkter Weise zur Abgrenzung großer Gruppen von Proteinen verwenden. So kann man z. B. die ganze Reihe der Eiweißsubstanzen einmal nach dem Gehalt der einzelnen Proteine an Lysin, Arginin und Histidin einteilen. Wir kennen Eiweißkörper, an deren Aufbau diese Aminosäuren fast gar nicht beteiligt sind. Hierher gehört die Gruppe der Albuminoide. Das andere Extrem bildet die Gruppe der Protamine. Sie bestehen vornehmlich aus den genannten Aminosäuren, zum Teil findet man nur Arginin (Salmin). Zwischen diesen beiden Gruppen von Proteinen sind nun alle Uebergänge vorhanden. Wir kennen Eiweißstoffe, an deren Aufbau Lysin, Arginin und Histidin zu etwa 20—30 Proz. beteiligt sind. Es sind dies die Histone. Die große Reihe der übrigen Eiweißstoffe enthält nur etwa 10—15 Proz. dieser Aminosäuren. Innerhalb dieser vier Gruppen von Proteinen können wir die einzelnen wiederum unter Berücksichtigung des Mengenverhältnisses, in dem die einzelnen Aminosäuren vorhanden sind, abgrenzen. Manchem Protein fehlt der eine oder andere Baustein völlig, bei manchen ist die eine oder andere Aminosäure in auffallend großer Menge vorhanden. Sind wir somit wohl imstande Proteine, die einen nach dieser Richtung verschiedenen Aufbau besitzen, auf rein chemischem Wege zu charakterisieren, so fehlt uns zurzeit die Möglichkeit Proteine, welche die einzelnen Aminosäuren in ganz ähnlichen oder gleichen Mengenverhältnissen aufweisen, auf ihre Verwandtschaft resp. Identität zu prüfen. Es ist wohl möglich, daß zwei Proteine bei der totalen Hydrolyse dieselben Aminosäuren und in genau denselben Mengenverhältnissen liefern, und trotzdem können beide Eiweißstoffe einen vollständig verschiedenen Aufbau besitzen. Es kann z. B. die Reihenfolge, in der die einzelnen Aminosäuren sich folgen, eine verschiedene sein. Einen Aufschluß wird uns nach dieser Richtung die partielle Hydrolyse, d. h. die Isolierung von Bruchstücken aus Proteinen, an deren Aufbau mehrere Aminosäuren beteiligt sind, geben. Wählen wir ein einfaches Beispiel. Zwei hypothetische Proteine liefern bei der totalen Hydrolyse nur drei Aminosäuren, nämlich Glykokoll, d-Alanin und l-Tyrosin. Alle drei seien in den beiden Eiweißstoffen in denselben Mengenverhältnissen (1:1:1) vorhanden. Es sind folgende struktur-isomere Verbindungen möglich: 1. Glycyl-d-alanyl-l-tyrosin. 2. Glycyl-l-tyrosyl-d-alanin. 3. d-Alanyl-glycyl-l-tyrosin. 4. d-Alanyl-l-tyrosyl-glycin. 5. l-Tyrosyl-glycyl-d-alanin. 6. l-Tyrosyl-d-alanyl-glycin.

Alle diese Verbindungen liefern bei der totalen Hydrolyse gleiche

Mengen von Glykokoll, d-Alanin und l-Tyrosin! Die partielle Hydrolyse muß entscheiden, welche von diesen Kombinationen vorliegt. So erhalten wir z. B. beim stufenweisen Abbau der Verbindung 1 Glycyl-d-alanin resp. d-Alanyl-l-tyrosin, je nachdem von der Kette vorn oder hinten ein Glied abgesprengt wird. Aus der Verbindung 6 können l-Tyrosyl-d-alanin resp. d-Alanyl-glycin hervorgehen, somit ganz andere Spaltstücke als bei der Kombination 1. Die Eiweißchemie wird in Zukunft unzweifelhaft den eben angedeuteten Weg einschlagen. Die Resultate der totalen Hydrolyse der Proteine liefern die Richtschnur. Sie geben uns ein Bild der Mengen, in denen die Aminosäuren am Aufbau der einzelnen Proteine beteiligt sind. Ausschlaggebend werden erst die Resultate der partiellen Hydrolyse. Ein immenses, noch fast vollständig unbeackertes Gebiet liegt vor uns. Eine Unsumme von Arbeit wird nötig sein, um auch nur ein einziges Protein nach seiner Zusammensetzung und seinem Aufbau völlig aufzuklären. Nur eine innige Zusammenarbeit des Analytikers mit dem Synthetiker wird hier Klarheit schaffen.[1])

1. Gruppe der Albumine.

	Serum-albumin [2])	Eier-albumin [3])	Albumin aus Kuhmilch [4])
Glykokoll	0	0	0
Alanin	2,7	8,1	2,5
Valin	—	—	0,9
Leucin	20,0	7,1	19,4
Serin	0,6	—	—
Cystin	2,3	0,2	—
Asparaginsäure . . .	3,1	1,5	1,0
Glutaminsäure . . .	7,7	8,0	10,1
Lysin	—	2,15 [5])	—
Arginin	—	2,14 [5])	—
Phenylalanin	3,1	4,4	2,4
Tyrosin	2,1	1,1	0,85
Prolin	1,0	2,25	4,0
Tryptophan	vorhanden	vorhanden	vorhanden

1) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden*, Lehrbuch der physiologischen Chemie in 32 Vorlesungen. 2. Aufl. Urban u. Schwarzenberg. Berlin und Wien, 1908.

2) *Emil Abderhalden*, Hydrolyse des kristallisierten Serumalbumins aus Pferdeblut. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 37, S. 495, 1903.

3) *Emil Abderhalden* und *Fritz Pregl*, Die Monoaminosäuren des kristallisierten Eieralbumins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 46, S. 24, 1905.

4) *Emil Abderhalden* und *Hugo Přibram*, Die Monoaminosäuren des Albumins aus Kuhmilch, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 51, S. 409, 1907. — Vgl. auch *Emil Abderhalden* und *Andrew Hunter*, Vorläufige Mitteilung über den Gehalt der Eiweißkörper der Milch an Glykokoll. Ebenda, Bd. 47, S. 404, 1906.

5) *L. Hugounenq* et *J. Galimard*, Sur les acides diaminés dérivés de l'ovalbumine. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, 23. juillet 1906.

2. Gruppe der Globuline.

	Serumglobulin [1]	Edestin aus Hanfsamen [2]	Edestin aus Baumwollsamen [3]	Edestin aus Sonnenblumensamen [4]	Edestin aus Kürbissamen [5]
Glykokoll . .	3,5	3,8	1,2	2,5	0,08
Alanin . . .	2,2	3,6	4,5	4,5	vorhanden
Aminoisovaleriansäure .	vorhanden	vorhanden	vorhanden	0,6	0,7
Leucin . . .	18,7	20,9	15,5	12,9	4,7
Serin	—	0,33	0,4	0,2	—
Cystin . . .	0,7	0,25	—	—	—
Asparaginsäure . .	2,5	4,5	2,9	3,2	4,5
Glutaminsäure .	8,5 [6]	6,3	17,2	13,0	13,4
Lysin	—	1,0	—	—	—
Arginin . . .	—	11,7	—	—	—
Phenylalanin .	3,8	2,4	3,9	4,0	2,6
Tyrosin . . .	2,5	2,1	2,3	2,0	1,4
Prolin . . .	2,8	1,7	2,3	2,8	1,7
Oxyprolin . .	—	2,0	—	—	—
Tryptophan .	vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden	
Histidin . . .	—	1,1	—	—	—

---

1) ***Emil Abderhalden,*** Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **44**, S. 17, 1905.

2) ***Emil Abderhalden,*** Hydrolyse des Edestins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **37**, S. 499, 1903 und Nachtrag zur Hydrolyse des Edestins. Ebenda, Bd. **40**, S. 249, 1903.

3) ***Emil Abderhalden*** u. ***Otto Rostoski,*** Die Monoaminosäuren des „Edestins" aus Baumwollsamen und dessen Verhalten gegen Magensaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **44**, S. 265, 1905.

4) ***Emil Abderhalden*** und ***Béla Reinbold,*** Die Monoaminosäuren des „Edestins" aus Sonnenblumensamen und dessen Verhalten gegen Pankreassaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **44**, S. 284, 1905.

5) ***Emil Abderhalden*** und ***Oskar Berghausen,*** Die Monoaminosäuren von aus Kürbissamen dargestelltem, kristallinischem Eiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **49**, S. 15, 1906. — Vgl. auch ***Thomas B. Osborne*** and ***S. H. Clapp,*** Hydrolysis of the crystalline globulin of the squash seed (Cucurbita maxima). American Journ. of Physiol, Vol. **19**, p. 475, 1907.

6) ***Emil Abderhalden*** und ***Franz Samuely,*** Beiträge zur Frage nach der Assimilation des Nahrungseiweißes im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **46**, S. 193, 1905.

	Globulin (Glycinin) aus Sojabohnen [1])	Legumin [2])	Globulin (Excelsin) aus Bertholletia excelsa [3])	Amandin aus Prunus amygdalus var. dulcis [4])
Glykokoll	1,0	1,0	0,6	0,5
Alanin	—	2,8	2,3	1,4
Aminoisovaleriansäure .	0,7	1,0	1,5	0,16
Leucin	8,5	8,2	8,7	4,45
Serin	—	—	—	—
Cystin	—	—	—	—
Asparaginsäure . . .	3,9	4,0	3,85	5,4
Glutaminsäure . . .	19,5	16,3	13,0	23,1
Lysin	2,7	5,05 [5])	1,6	0,7
Arginin	5,1	4,6 [5])	16,0	11,85
Phenylalanin	3,9	2,0	3,5	2,5
Tyrosin	1,9	2,8	3,0	1,1
Prolin	3,8	2,3	3,6	2,4
Oxyprolin	—	—	—	—
Tryptophan	vorhanden	—	vorhanden	vorhanden
Histidin	1,4	1,1 [5])	1,4	1,6
Ammoniak	2,56	—	1,8	3,7

3. Gruppe der Pflanzenkaseine, Phytovitelline, Legumine etc.

	In Alkohol lösliche Proteine			
	Gliadin aus Weizenmehl [6])	Gliadin aus Roggenmehl [7])	Zein aus Mais [8])	Hordein aus Gerste [9])
Glykokoll	0,9	0,13	0,0	0,0
Alanin	2,7	1,3	2,2	0,4

1) ***Thomas B. Osborne*** and ***S. H. Clapp,*** Hydrolysis of glycinin from the soy bean. American Journ. of Physiol., Vol. 19, p. 468, 1907.

2) ***Emil Abderhalden*** und ***Boris Babkin,*** Die Monoaminosäuren des Legumins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 47, S. 391, 1906. — Vgl. auch ***Thomas B. Osborne*** and ***S. H. Clapp,*** Hydrolysis of phaseolin. American Journ. of Physiol., Vol. 18, p. 295, 1907.

3) ***Thomas B. Osborne*** and ***S. H. Clapp,*** Hydrolysis of Excelsin. American Journ. of Physiol., Vol. 19, p. 53, 1907.

4) ***Thomas B. Osborne*** and ***S. H. Clapp,*** Hydrolysis of Amandin from the Almond. American Journ. of Physiol., Vol. 20, p. 470, 1908.

5) ***E. Schulze*** und ***E. Winterstein,*** Ueber die Ausbeute an Hexonbasen, die aus einigen pflanzlichen Eiweißstoffen erhalten ist. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 33, S. 547, 1901.

6) ***Emil Abderhalden*** und ***Franz Samuely,*** Die Zusammensetzung des „Gliadins" des Weizenmehles. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 44, S. 276, 1905.

7) ***Thomas B. Osborne*** and ***S. H. Clapp,*** The Hydrolysis of Gliadin from rye. American Journ. of Physiol., Vol. 20, p. 494, 1908.

8) ***Thomas B. Osborne*** and ***S. H. Clapp,*** Hydrolysis of the proteins of maize, Zea Mays. American Journ. of Physiol., Vol. 20, p. 477, 1908.

9) ***Thomas B. Osborne*** and ***S. H. Clapp,*** Hydrolysis of hordein. American Journ. of Physiol., Vol. 19, p. 117, 1907.

Aminoisovaleriansäure .	0,33	—	0,3	0,13
Leucin	6,0	6,3	18,6	5,7
Serin	0,12	0,06	0,6	—
Cystin	0,45 [1])	—	—	—
Asparaginsäure . . .	1,3	0,25	1,4	—
Glutaminsäure . . .	36,5	33,81	18,3	36,35
Lysin	0	0	0	0
Arginin	3,4	2,22	1,2	2,2
Phenylalanin	2,6	2,7	4,9	5,0
Tyrosin	2,4	1,19	3,6	1,67
Prolin	2,4	9,8	6,5	13,7
Tryptophan	ca. 1,0	vorhanden	0	vorhanden
Histidin	1,7	0,39	0,4	1,28
Ammoniak	5,1	5,11	3,61	1,87

	In Alkohol unlösliche Proteine				
	Gluten aus Weizenmehl [2])	Leucosin aus Weizenmehl [1])	Konglutin aus Samen von Lupinus [3])	Avenin aus Hafer [4])	Eiweiß aus Kiefernsamen [5])
Glykokoll	0,9	0,9	0,8	1,0	0,6
Alanin	4,65	4,45	2,5	2,5	1,8
Aminoisovaleriansäure	0,24	0,2	1,1	1,8	vorhanden
Leucin	6,0	11,3	6,75	15,0	6,2
Serin	0,74	—	vorhanden	—	0,08
Cystin	0,02	—	—	—	—
Asparaginsäure . .	0,9	3,3	3,0	4,0	1,8
Glutaminsäure . .	23,4	6,7	19,5	18,4	7,8
Lysin	1,9	2,75	2,1 [6])	—	0,25 [6])
Arginin	4,7	5,9	6,6 [6])	—	10,9 [6])
Phenylalanin . . .	2,0	3,8	3,1	3,2	1,2
Tyrosin	4,25	3,3	2,1	1,5	1,7
Prolin	4,2	3,1	2,6	5,4	2,8
Tryptophan . . .	vorhanden	vorhanden	vorhanden	—	vorhanden
Histidin	1,76	2,8	0,65 [6])	—	0,62 [6])
Ammoniak . . .	4,0	1,4	—	—	—

1) ***Thomas B. Osborne*** and ***S. H. Clapp,*** The Chemistry of the protein bodies of the wheat kernel. American Journ. of Physiol., Vol. **17**, p. 231, 1906.

2) ***Emil Abderhalden*** und ***Fernand Malengreau,*** Die Monoaminosäuren des Glutens. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **48**, S. 513, 1906.

3) ***Emil Abderhalden*** und ***J. B. Herrik,*** Beitrag zur Kenntnis der Zusammensetzung des Konglutins aus Samen von Lupinus. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **45**, S. 479, 1905.

4) ***Emil Abderhalden*** und ***Juho Hämäläinen,*** Die Monoaminosäuren des Avenins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **52**, S. 515, 1907.

5) ***Emil Abderhalden*** und ***Yutaka Teruuchi,*** Die Zusammensetzung von aus Kiefernsamen dargestelltem Eiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **45**, S. 473, 1905.

6) ***E. Schulze*** und ***E. Winterstein,*** Ueber die Ausbeute an Hexonbasen, die aus einigen pflanzlichen Eiweißstoffen erhalten ist. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **33**, S. 547, 1901.

4. Gruppe des Fibrinogens und Fibrins. [1]

Glykokoll	3,0
Alanin	3,6
Aminoisovaleriansäure	1,0
Leucin	15,0
Serin	0,8
Asparaginsäure	2,0
Glutaminsäure	10,4
Phenylalanin	2,5
Tyrosin	3,5
Prolin	3,6
Tryptophan	vorhanden

5. Gruppe der Nukleoalbumine.

	Kasein aus Kuhmilch [2]	Kasein aus Ziegenmilch [3]	Vitellin aus Eigelb [4]
Glykokoll	0	0	1,1
Alanin	0,9	1,5	vorhanden
Aminoisovaleriansäure	1,0	—	2,4
Leucin	10,5	7,4	11,0
Serin	0,23 [5]	—	—
Cystin	0,065 [6]	—	—
Asparaginsäure	1,2	1,2	0,5
Glutaminsäure	11,0	12,0	12,2
Lysin	5,80 [7]	—	1,2 [9]
Arginin	4,84 [7]	—	1,0 [9]
Diaminotrioxydodekansäure	0,75 [8]	vorhanden	—
Phenylalanin	3,2	2,75	2,8
Tyrosin	4,5	4,95	1,6
Prolin	3,1	4,6	3,3
Oxyprolin	0,25 [5]	—	—
Tryptophan	1,5	vorhanden	—
Histidin	2,59 [7]	—	2,1 [9]

---

1) *Emil Abderhalden* und *Arthur Vottinovici*, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Zusammensetzung der Proteine. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 52, S. 368, 1907. — Vgl. auch *Arnold Brunner*, Hydrolyse des Blutfibrins. Inaug.-Diss., Berlin 1905.

2) Nach eigenen Untersuchungen. *Emil Abderhalden*, Abbau und Aufbau etc. l. c. und *Emil Fischer*, Hydrolyse des Kaseins mit Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 33, S. 151, 1901.

3) *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm*, Vergleichung der Zusammensetzung des Kaseins aus Frauen-, Knh- und Ziegenmilch. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 47, S. 458, 1906.

4) *Emil Abderhalden* und *Andrew Hunter*, Hydrolyse des im Eigelb des Hühnereies enthaltenen Proteins („Vitellin"). Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 48, S. 505, 1906.

5) *Emil Fischer*, Nachtrag zur Hydrolyse des Kaseins und Seidenfibroins durch Säuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 39, S. 155, 1903.

6) *K. A. H. Mörner*, Zur Kenntnis der Bindung des Schwefels in den Proteinstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 34, S. 207, 1901/02.

7) *Edwin Hart*, Ueber die quantitative Bestimmung der Spaltungsprodukte von Eiweißkörpern. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 23, S. 347, 1901.

8) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden*, Notizen über Hydrolyse von Proteinstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 42, S. 540, 1904.

9) *L. Hugounenq*, Recherches sur la vitelline. Journal de physiol. et de pathol. générale. Nr. 2, p. 209, 1906.

6. Gruppe der Histone.

	Histon aus der Thymusdrüse [1])	Globin aus Oxyhämoglobin des Pferdes [2])	Globin aus Oxyhämoglobin des Hundes [3])
Glykokoll	0,5	0	0
Alanin	3,5	4,2	3,0
Leucin	11,8	29,0	20,9
Serin	—	0,6	—
Cystin	—	0,3	—
Asparaginsäure	nicht aufgefunden	4,4	3,4
Glutaminsäure	0,5	1,7	1,1
Lysin	6,9	4,3	—
Arginin	15,5	5,4	—
Phenylalanin	2,2	4,2	3,5
Tyrosin	5,2	1,5	—
Prolin	1,5	2,3	1,5
Oxyprolin	—	1,0	—
Tryptophan	—	vorhanden	—
Histidin	1,5	11,0	—

7. Gruppe der Protamine. [4])

Art	Auf 100 g Eiweiß kommen in g: Arginin	Lysin	Histidin	Alanin
Salmin	87,4	0	0	—
Clupein	82,2	0	0	+
Cyclopterin	62,5	0	?	—
Scombrin	+	0	0	—
Sturin	58,2	12,0	12,9	—
Cyprinin I	4,9	28,8	0	—
Cyprinin II	+	+	0	—

1) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona*, Die Abbauprodukte des „Thymushistons". Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **41**, S. 278, 1904.

2) *Emil Abderhalden*, Hydrolyse des kristallisierten Oxyhämoglobins aus Pferdeblut. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **37**, S. 484, 1903. — Vgl. auch *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden*, Hydrolyse des Oxyhämoglobins durch Salzsäure. Ebenda, Bd. **36**, S. 268, 1902. — Vgl. auch *D. Lawrow*, Ueber die Spaltungsprodukte des Pferdeglobins. Festschrift zur Feier des 60. Geburtstages von *Max Jaffé*. Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig.

3) *Emil Abderhalden* und *Louis Baumann*, Die Monoaminosäuren des kristallisierten Oxyhämoglobins aus Hundeblut. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **41**, S. 397, 1907. Hierzu ist zu bemerken, daß die Zahlenwerte für das Globin aus Pferdeoxyhämoglobin nicht direkt mit den bei der Hydrolyse des Globins aus Hundeoxyhämoglobin gewonnenen vergleichbar sind, weil bei der Untersuchung des ersteren auf Aminosäuren die Veresterung wiederholt durchgeführt und die Ausbeute an Monoaminosäuren dadurch wesentlich gesteigert worden ist.

4) Vgl. *A. Kossel*, Zur Kenntnis des Salmins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **40**, S. 311, 1903. — *A. Kossel* und *H. D. Dakin*, Beiträge zum System der einfachsten Eiweißkörper. Ebenda, Bd. **40**, S. 565, 1904 und Ueber Salmin und Clupein. Ebenda, Bd. **41**, S. 407, 1904.

Art	Auf 100 g Eiweiß kommen in g: Aminoisovaleriansäure	Serin	Tyrosin	Prolin	Tryptophan
Salmin	4,3	7,8	—	11,0	—
Clupein	+	+	—	—	—
Cyclopterin	—	—	8,0	—	—
Scombrin	—	—	—	—	+
Sturin	—	—	—	—	—
Cyprinin I	—	—	Spuren	—	—
Cyprinin II	+	—	+	—	—

8. Gruppe der Albuminoide.

	Seidenfibroin [1])	Spinnenseide von Nephila madagascariensis [2])	Byssus [3])	Elastin [4])	Ichthylepidin aus Schuppen von Cyprinus carpio [5])
Glykokoll	36,0	35,1	vorhanden	25,75	5,7
Alanin	21,0	23,4	„	6,6	3,1
Aminoisovaleriansäure	0	—	—	1,0	—
Leucin	1,5	1,8	?	21,4	15,1
Serin	1,6 [6])	—	—	—	—
Cystin	—	—	—	—	—
Asparaginsäure	vorhanden	—	vorhanden	wahrscheinlich vorhanden	1,2
Glutaminsäure	0	11,7	?	0,8	9,2
Lysin	in geringen Mengen [6])	—	—	—	—
Arginin	1,0	—	—	0,3 [7])	—
Phenylalanin	1,5	0	?	3,9	0
Tyrosin	10,5	0,2	vorhanden	0,34 [8])	1,0
Prolin	vorhanden [9])	3,7	„	1,7	6,7
Histidin	in geringen Mengen [6])	—	—	—	—

1) ***Emil Fischer*** und ***Aladar Skita,*** Ueber das Fibroin der Seide. Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. **33**, S. 177, 1901.

2) ***Emil Fischer,*** Ueber Spinnenseide. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **53**, S. 126, 1907.

3) ***Emil Abderhalden,*** Die Monoaminosäuren des „Byssus" von Pinna nobilis. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **55**, S. 236, 1908.

4) ***Emil Abderhalden*** und ***Alfred Schittenhelm,*** Die Abbauprodukte des Elastins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **41**, S. 293, 1904.

5) ***Emil Abderhalden*** und ***Artur Voitinovici,*** Weitere Beiträge zur Kenntnis der Zusammensetzung der Proteine. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **52**, S. 368, 1907.

6) ***Emil Fischer*** und ***Aladar Skita,*** Ueber das Fibroin und den Leim der Seide. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **35**, S. 221, 1902.

7) ***A. Kossel*** und ***F. Kutscher,*** Ueber die Bildung von Arginin aus Elastin. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **25**, S. 551, 1898.

8) ***Hugo Schwarz,*** Untersuchungen über die chemische Beschaffenheit der elastischen Substanz der Aorta. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **18**, S. 487, 1894.

9) ***Emil Fischer,*** l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **39**, S. 155, 1903

	Schalenhaut des Hühnereies [1])	Eihäute von Scyllium stellare [2])	Koilin des Vogelmagens (Huhn) [9])	Spongin [3])	Keratin aus Rinderhorn [4])
Glykokoll	3,9	2,6	1,2	13,9	0,34
Alanin	3,5	3,2	5,8	—	1,2
Aminoisovaleriansäure	1,1	—	—	—	5,7
Leucin	7,4	5,8	13,2	7,5	18,3
Serin	—	—	—	—	0,7
Cystin	—	—	—	—	sehr viel [5])
Asparaginsäure	1,1	2,3	2,3	4,7	2,5
Glutaminsäure	8,1	7,2	5,2	18,1	3,0
Lysin	—	3,7	2,3	—	—
Arginin	—	3,2	5,4	—	2,25
Phenylalanin	0	3,3	1,6	0	3,0
Tyrosin	0	10,6	3,6	0	4,6
Prolin	4,0	4,4	5,5	6,3	3,6
Histidin	—	1,7	0,03	—	—

	Keratin aus Horn vom Hammel [6])	Keratin aus Pferdehaaren [7])	Keratin aus Gänsefedern [8])	Keratin aus Schafwolle [6])
Glykokoll	0,45	4,7	2,6	0,58
Alanin	1,6	1,5	1,8	4,4
Aminoisovaleriansäure	4,5	0,9	0,5	2,8
Leucin	15,3	7,1	8,0	11,5
Serin	1,1	0,6	0,4	0,1
Cystin	7,5	über 10 % [5])	—	7,3
Asparaginsäure	2,5	0,3	1,1	2,3
Glutaminsäure	17,2	3,7	2,3	12,9

---

1) ***Emil Abderhalden*** u. ***Erich Ebstein,*** Die Monoaminosäuren der Schalenhaut des Hühnereies. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 48, S. 530, 1906. — Vgl. auch ***Emil Abderhalden*** und ***Eduard Strauss,*** Die Monoaminosäuren des Keratins aus Eiern von Testudo graeca. Ebenda, Bd. 48, S. 535, 1906.

2) ***Fritz Pregl,*** Ueber die Eihäute von Scyllium stellare Günth. und ihre Abbauprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 56, S. 1, 1908.

3) ***Emil Abderhalden*** u. ***Eduard Strauss,*** Die Spaltprodukte des Spongins mit Säuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 48, S. 49, 1906.

4) ***Emil Fischer*** und ***Theodor Dörpinghaus,*** Hydrolyse des Horns. Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 36, S. 462, 1902.

5) ***K. A. H. Mörner,*** Cystin, ein Spaltungsprodukt der Hornsubstanz. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, S. 595, 1899 und ebenda l. c., Bd. 34, S. 207, 1901/02.

6) ***Emil Abderhalden*** und ***Artur Voitinovici,*** Hydrolyse des Keratins aus Horn und Wolle. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 52, S. 348, 1907.

7) ***Emil Abderhalden*** und ***H. Gideon Wells,*** Die Monoaminosäuren des Keratins aus Pferdehaaren. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 46, S. 31, 1905.

8) ***Emil Abderhalden*** und ***E. R. Le Count,*** Die Monoaminosäuren des Keratins aus Gänsefedern. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 46, S. 40, 1905.

9) ***K.*** und ***B. Hofmann*** und ***F. Pregl,*** Ueber Koilin. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 52, S. 448, 1907 und ***E. v. Krafft-Lenz,*** Ueber die Diaminosäuren des Koilins. Ebenda, Bd. 52, S. 472, 1907.

Lysin	0,2	1,1 [1])	—	—
Arginin	2,7	4,5 [1])	—	—
Phenylalanin	1,9	0	0	0
Tyrosin	3,6	3,2	3,6	—
Prolin	3,7	3,4	3,5	4,4
Histidin	—	0,6 [1])	—	—

	Leim [2])	Seidenleim [3])
Glykokoll	16,5	0,1—0,2
Alanin	0,8	5
Aminoisovaleriansäure	1,0	—
Leucin	2,1	—
Serin	0,4 [4])	6,6
Cystin	—	—
Asparaginsäure	0,56	—
Glutaminsäure	0,88	—
Lysin	2,75 [5])	—
Arginin	7,62 [5])	+
Phenylalanin	0,4	—
Tyrosin	0	5,0
Prolin	5,2	—
Oxyprolin	3,0 [6])	—
Tryptophan	0	—
Histidin	0,40	4

1) Vgl. *Alfred Argiris,* Zur Kenntnis des Nenrokeratins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 54, S. 86, 1907.

2) *Emil Fischer, P. A. Levene* und *R. H. Aders,* Ueber die Hydrolyse des Leims. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd 35, S. 70, 1902.

3) *Emil Fischer,* Ueber das Fibroin und den Leim der Seide. l. c.

4) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden,* Notizen über die Hydrolyse von Proteinstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 42, S. 540, 1904.

5) *E. Hart.* l. c.

6) *Emil Fischer,* Ueber das Fibroin und den Leim der Seide, l. c.

IV.

Partielle Hydrolyse und Polypeptide.

Wir haben bereits in der Einleitung zu dem Kapitel „Abbau der Proteine“ hervorgehoben, daß es bis vor kurzem nicht geglückt war, aus Proteinen durch partielle Hydrolyse erwiesenermaßen einheitliche Produkte zu isolieren, an deren Aufbau mehrere Aminosäuren beteiligt gewesen wären. Es ist keine Verbindung der Gruppe der Peptone ihrer Struktur und Konstitution nach aufgeklärt worden. Die Gründe für den Mißerfolg dieser Forschungsrichtung haben wir bereits eingehend erörtert. Erfolge auf diesem Gebiete sind erst zu verzeichnen, seitdem durch die Forschung Emil Fischer's [1]) und seiner Mitarbeiter eine große Zahl von synthetischen Produkten — Polypeptide genannt — bekannt geworden sind, die zwei und mehr Aminosäuren säureamidartig untereinander verknüpft enthalten. Durch die an diesen Verbindungen gemachten Erfahrungen sind Methoden bekannt geworden, die es ermöglichen, nach entsprechenden Substanzen unter den Produkten der partiellen Hydrolyse von Proteinen zu suchen. Die Kenntnis synthetischer Polypeptide erleichterte vor allem auch die Identifizierung aufgefundener komplizierterer Spaltprodukte.

Der großen Wichtigkeit der synthetischen Polypeptide für die ganze Eiweißforschung entsprechend, seien hier kurz die grundlegenden Methoden ihrer Darstellung mitgeteilt. Ganz besonders zu berücksichtigen sind die zur Darstellung derjenigen Polypeptide dienenden Methoden, welche die in der Natur vorkommenden **optisch-aktiven** Aminosäuren enthalten. Diese Polypeptide sollen alle aufgeführt und ihre Eigenschaften kurz geschildert werden. Zum Schluß seien dann die beim Abbau verschiedener Proteine erhaltenen Polypeptide erwähnt. Der Vollständigkeit wegen sei an dieser Stelle noch hervorgehoben, daß sich auch Theodor Curtius mit der Verkettung von Aminosäuren beschäftigt hat. Auch er stellte Polypeptide dar, er ging jedoch meist nicht von den freien Aminosäuren

1) *Emil Fischer,* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide u. Proteine. Vortrag gehalten in der Deutschen Chem. Gesellsch. am 6. Jan. 1906. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 530, 1906, und Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906), Julius Springer, Berlin 1906.

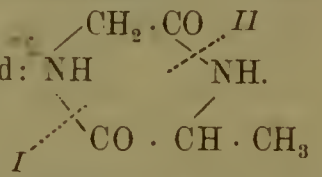
aus, sondern von ihrer Benzoylverbindung. Außerdem stellte er, mit Ausnahme der Glykokollketten, ausschließlich razemische Derivate von Polypeptiden dar.

A. Methoden zur Synthese von Polypeptiden.

Die historisch älteste Methode zur Darstellung von Polypeptiden ist die Bildung von Dipeptiden aus den 2,5-Diketopiperazinen. Wir haben früher schon speziell beim Glykokoll erwähnt, daß die Ester der Aminosäuren, ganz besonders leicht die der einfacheren, die Neigung zeigen, in Anhydride = 2,5-Diketopiperazine überzugehen. Aus Glykokollester entsteht z. B. Glycinanhydrid. Dieses läßt sich nun durch Einwirkung von Salzsäure, am besten aber von verdünntem Alkali, in das entsprechende Dipeptid, in diesem Falle Glycyl-glycin, aufspalten:

$$\underbrace{NH\begin{cases}CH_2\cdot CO\\ CO\cdot CH_2\end{cases}NH}_{\text{Glycinanhydrid}} + H_2O = \underbrace{NH_2\cdot CH_2\cdot CO\cdot NH\cdot CH_2\cdot COOH}_{\text{Glycyl-glycin}}.$$

Diese Methode zur Darstellung von Polypeptiden hat einen nur sehr beschränkten Wert. Einmal führt sie nur zu Dipeptiden und dann macht die Aufspaltung der 2,5-Diketopiperazine der höheren Aminosäuren Schwierigkeiten. Ein weiterer Uebelstand zeigt sich bei der Spaltung gemischter Diketopiperazine, d. h. von solchen Anhydriden, die zwei verschiedene Aminosäuren enthalten, wie das folgende Beispiel zeigt. Glycyl-alanin-anhydrid:



entspricht zwei Dipeptiden, einmal Glycyl-alanin und ferner Alanyl-glycin. Beide können aus dem genannten Anhydrid entstehen und zwar ersteres, wenn die Spaltung bei I erfolgt und letzteres, wenn sie bei II eintritt. In der Tat erhält man auch bei der Aufspaltung von Glycyl-alanin-anhydrid sowohl Glycyl-alanin als auch Alanyl-glycin, also ein Gemisch, das sich recht schwer trennen läßt. Zu dieser Schwierigkeit kommt noch hinzu, daß bei der Aufspaltung optisch-aktiver Anhydride durch Alkali die Gefahr einer teilweisen Racemisierung nicht ausgeschlossen ist.

In ihrer Anwendung einstweilen beschränkt geblieben ist eine zweite, aussichtsvolle Methode, nämlich die Synthese von Polypeptiden mittels der Ester. Sie gründet sich auf die auch bei den Estern der höheren Polypeptide noch vorhandene Neigung, Alkohol abzuspalten. Wird z. B. der Methylester des Diglycyl-glycins auf 100° erwärmt, so erhält man den Methylester von Pentaglycyl-glycin und durch dessen Verseifung das Hexapeptid selbst:

$$2\,NH_2\cdot CH_2CO\cdot NH\cdot CH_2\cdot CO\cdot NH\cdot CH_2\cdot COOCH_3 = CH_3OH + NH_2\cdot CH_2CO\cdot(NHCH_2CO)_4\cdot NH\cdot CH_2\cdot COOCH_3.$$

Die meiste Anwendung hat bis jetzt die folgende Methode zur Darstellung von Polypeptiden gefunden. Sie beruht auf der Kup-

pelung von Aminosäuren und von Polypeptiden mit Halogenacylverbindungen. Als einfachstes Beispiel dieser Art von Polypeptidsynthesen sei die Bildung von Glycyl-glycin aus Glykokoll und Chloracetylchlorid und nachträglicher Einwirkung von Ammoniak auf das zunächst entstehende Chloracetyl-glycin erwähnt.

$$\underbrace{Cl \cdot CH_2 \cdot COCl}_{\text{Chloracetyl-chlorid}} + \underbrace{NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH}_{\text{Glycin}} = \underbrace{Cl \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH}_{\text{Chloracetyl-glycin}} + HCl.$$

$$\underbrace{Cl \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH}_{\text{Chloracetyl-glycin}} + 2\,NH_3 =$$

$$\underbrace{NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2COOH}_{\text{Glycyl-glycin}} + NH_4Cl.$$

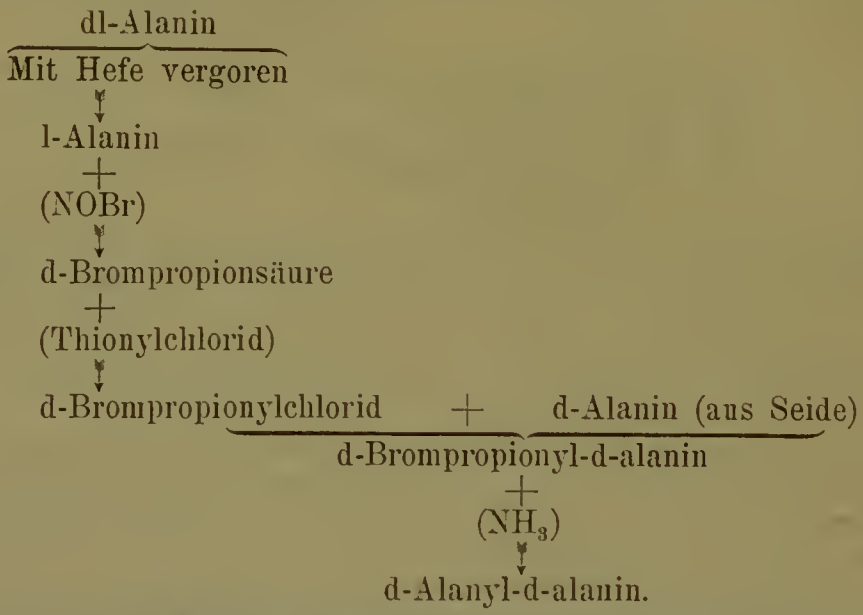
In ganz gleicher Weise lassen sich auch Dipeptide mit anderen Aminosäuren darstellen unter Anwendung der entsprechenden Halogenacylverbindungen. so dient zur Einführung von Alanyl Brompropionylbromid, zur Einführung von Leucyl α-Bromisocapronylchlorid, zur Einführung von Phenylalanyl α-Brom-hydrozimtsäurechlorid, von Prolyl α, δ-Dibrom-valerylchlorid etc.

In entsprechender Weise kann ein Dipeptid in ein Tripeptid und ein solches in ein Tetrapeptid etc. übergeführt werden. Es lassen sich auf diesem Wege lange Polypeptidketten mit den verschiedenartigsten Aminosäuren darstellen.

Die genannte Methode hat auch dazu gedient, um optisch-aktive Polypeptide zu gewinnen. Am einfachsten liegt der Fall bei der Einführung von Glycyl. Das entsprechende optisch-aktive Polypeptid wird durch Kuppelung der optisch-aktiven Aminosäure mit Chloracetylchlorid erhalten. Durch Einwirkung von Ammoniak entsteht dann das Dipeptid. So sind z. B. Glycyl-l-tyrosin und Diglycyl-cystin erhalten worden. Viel größere Schwierigkeiten bietet die Einführung von Halogenacylen mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom. Wie bereits bei der Besprechung der Synthese der optisch-aktiven Aminosäuren erwähnt worden ist, ist es gelungen, mit Hilfe der „Walden'schen Umkehrung“ [1]) die in der Natur vorkommende optisch-aktive Aminosäure aus ihrem Antipoden darzustellen. Diese Methode ist nun auch geeignet zur Darstellung optisch-aktiver Polypeptide. Sie sei an einem Beispiel erläutert. Zur Darstellung von d-Alanyl-d-alanin wird d-Alanin und l-Alanin verwendet. Letzteres wird aus dl-Alanin am besten nach der Methode von Ehrlich durch Vergärung mit Hefe dargestellt. Durch Einwirkung von Stickoxyd und Brom erhält man aus l-Alanin d-Brompropionsäure. Diese läßt sich nun leicht in das Chlorid verwandeln. Durch Kuppelung von d-Alanin mit dem so erhaltenen d-Brompropionylchlorid erhält man zunächst d-Brompropionyl-d-alanin und hieraus durch Einwirkung von Ammoniak d-Alanyl-d-alanin. In ganz gleicher Weise lassen sich auch die meisten der übrigen Aminosäuren einführen. Verwendet man zur Spaltung der racemischen Aminosäuren nicht eine biologische Methode, wobei stets die in der Natur vorkommende Komponente des Racemkörpers verloren geht, sondern eine chemische, z. B. die Spal-

1) *Emil Fischer*, Zur Kenntnis der Waldenschen Umkehrung. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 489, 1907.

tung der Formyl- oder Benzoylverbindung der racemischen Aminosäure mit Hilfe eines Alkaloidsalzes, dann kann man beide Komponenten zur Synthese verwenden, und zwar die in der Natur vorkommende Komponente direkt und den Antipoden durch Ueberführung in die entsprechende Bromfettsäure mit Hilfe von Nitrosylbromid, nachfolgende Chlorierung und Kuppelung. Die folgende Uebersicht soll die Synthese von d-Alanyl-d-alanin veranschaulichen:



Durch die Methode der Synthese von Polypeptiden mittelst der Halogenacylverbindungen ist es nicht möglich, die Polypeptidkette auf der Seite des Karboxyls zu verlängern, ein Umstand, der für die Darstellung vieler Kombinationen hindernd ist. Diese Schwierigkeit wurde durch die Beobachtung Emil Fischer's beseitigt, daß die Polypeptide resp. deren Halogenacylverbindungen sich chlorieren lassen. So erhielt Emil Fischer bei der Behandlung von α-Bromisocapronyl-glycin mit Acetylchlorid und Phosphorpentachlorid das entsprechende Chlorid: $C_4H_9 \cdot CHBr \cdot CO \cdot NHCH_2COCl$. Diese Verbindung läßt sich nun mit den Estern von Aminosäuren und vor allem auch mit Polypeptiden kuppeln. Läßt man z. B. auf das genannte Produkt Glycin-äthylester einwirken, dann erhält man:

$$C_4H_9 \cdot CHBr \cdot CO \cdot NHCH_2CO \cdot NHCH_2COOC_2H_5.$$

Nimmt man an Stelle des Glykokollesters Glycyl-glycinäthylester, so resultiert:

$$C_4H_9 \cdot CHBr \cdot CO \cdot NHCH_2CO \cdot NHCH_2CO \cdot NHCH_2COOC_2H_5.$$

Beide Verbindungen lassen sich leicht verseifen, und durch Einwirkung von Ammoniak gelangt man dann zu den entsprechenden Polypeptiden, also in dem einen Falle zu Leucyl-glycyl-glycin und im anderen Falle zu dem Pentapeptid Leucyl-diglycyl-glycin.

Von ganz besonderer Wichtigkeit ist es, daß die Chlorierung auch bei den Aminosäuren selbst ausführbar ist. So ist es möglich z. B. zwei optisch-aktive Aminosäuren ohne den Umweg über die entsprechende Bromfettsäure und deren Chlorierung zu kuppeln. d-Alanyl-d-alanin läßt sich nach dieser Methode aus d-Alanin in folgender Weise darstellen. d-Alanin wird mit Phosphorpentachlorid

und Acetylchlorid in das Chlorid verwandelt und nun direkt mit d-Alaninester gekuppelt. Durch Verseifung des entstehenden Dipeptidesters wird sofort das freie und optisch-aktive Dipeptid erhalten.

Struktur der Polypeptide: Ueber die Struktur der Polypeptide ist im allgemeinen wenig zu sagen. Sie ergibt sich aus der Art der Synthese. Die Polypeptide enthalten die Aminosäuren amidartig verkuppelt. Es ist allerdings zu bemerken, worauf E. Fischer nachdrücklich hinweist, daß die Frage nach der Struktur der Bausteine der Polypeptide, der Aminosäuren, selbst noch nicht völlig aufgeklärt ist. So sind für das Glykokoll die folgenden beiden Formen möglich: $NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ und $NH_3 \cdot CH \cdot COO$. Bei den

Polypeptiden muß mit der Möglichkeit von Lactam- und Lactimformen und mit dem Gegensatz von freier Aminosäure und intramolekularem Salz gerechnet werden. Für Glycyl-glycin stellt E. Fischer folgende 4 Möglichkeiten auf:

I. $NH_2 \cdot CH_2CO \cdot NH\,CH_2\,COOH$ III. $NH_2CH_2C(OH) : NCH_2COOH$
II. $NH_3 \cdot CH_2CO \cdot NH\,CH_2\,COO$ IV. $NH_3CH_2C(OH) : NCH_2COO$

Direkte Anhaltspunkte für die eine oder andere Form haben sich bis jetzt nicht ergeben, wohl aber sind bereits Isomerien beobachtet, die ev. auf das Vorhandensein mehrerer dieser Formen hinweisen.

Die Frage nach der Struktur der Polypeptide erfährt eine weitere Komplikation, wenn an deren Aufbau Dikarbonsäuren oder Diaminosäuren beteiligt sind, wie die folgenden Beispiele zeigen. Für Asparagyl-monoglycin sind die Formeln:

$CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$ und $COOH$
$|$ $|$
$CHNH_2$ $CHNH_2$
$|$ $|$
CH_2 CH_2
$|$ $|$
$COOH$ $CO \cdot NH\,CH_2 \cdot COOH$ möglich.

Für das Dipeptid der Diaminopropionsäure kommen die beiden Formeln:

$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)\,CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH$ und
$NH_2 \cdot CH_2\,CH(NH_2)\,CO \cdot NH \cdot CH \cdot COOH$
$|$
$CH_2 \cdot NH_2$ in Betracht.

Konfiguration der Polypeptide: Die Konfiguration der optisch-aktiven Polypeptide ergibt sich aus derjenigen der an ihrem Aufbau beteiligten Bausteine. Schwieriger liegen die Verhältnisse bei den aus racemischen Aminosäuren aufgebauten Polypeptiden. Obwohl wir uns bei der ganzen Darstellung der Bausteine der Proteine möglichst nur an die in der Natur vorkommenden Formen gehalten haben, sei hier doch eine Ausnahme gemacht und zwar aus dem Grunde, weil die racemischen Polypeptide und namentlich die racemischen Dipeptide bei zahlreichen Versuchen mit proteolytischen Fermenten eine Rolle gespielt haben und noch spielen werden. Die bei diesen

Untersuchungen erhaltenen Resultate sind ohne Kenntnis der Konfiguration der racemischen Polypeptide nur zum Teil verständlich.

Bei dieser ganzen Frage nimmt das Glykokoll eine Sonderstellung ein, es besitzt kein asymmetrisches Kohlenstoffatom und existiert somit nur in einer Form. Alle übrigen Aminosäuren haben ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, Isoleucin und Cystin besitzen sogar deren zwei. Die Zahl der selbstständigen optischen Isomeren berechnet sich nach der VAN'T HOFF'schen Formel auf 2^n. Ein Dipeptid der allgemeinen Formel $NH_2 \cdot CHR \cdot CO \cdot NH \cdot CHR \cdot COOH$, das zwei asymmetrische Kohlenstoffatome (*) enthält, muß somit in vier optisch aktiven Formen existieren, je zwei davon bilden eine racemische Verbindung. Es sei dies an einem praktischen Beispiel ausgeführt. Von dl-Alanyl-dl-leucin sind folgende optisch-aktiven Formen denkbar.

1) d-Alanyl-d-leucin. 2) l-Alanyl-l-leucin.
Racemkörper B.
3) d-Alanyl-l-leucin. 4) l-Alanyl-d-leucin.
Racemkörper A.

1 und 2 und 3 und 4 zusammen bilden je einen Racemkörper. Sie seien mit A und B bezeichnet. Aus der Synthese des racemischen Alanylleucins und aus den Eigenschaften etc. läßt sich nicht erschließen, welche optischen Isomeren im Racemkörper A resp. B enthalten sind. Einen Einblick in die Zusammensetzung dieser beiden Racemkörper erbrachte erst das Studium des Verhaltens dieser beiden Verbindungen gegen Pankreassaft.[1]) Der als B bezeichnete Racemkörper widerstand der Einwirkung des Pankreassaftes. Er wurde nicht gespalten und konnte unverändert wieder gewonnen werden. Die Lösung des Racemkörpers B blieb während der ganzen Dauer der Einwirkung von Pankreassaft inaktiv. Ganz anders verhielt sich unter den gleichen Versuchsbedingungen der Racemkörper A. Er wurde gespalten und zugleich wurde seine Lösung optisch aktiv. Die Spaltung war somit asymmetrisch erfolgt. Nun hat eine sehr große Reihe von Versuchen ergeben, daß aktivierter Pankreassaft nur Polypeptidbindungen zwischen den in der Natur vorkommenden Aminosäuren löst. Im vorliegenden Falle wird er weder d-Alanyl-d-leucin, noch l-Alanyl-l-leucin noch l-Alanyl-d-leucin angreifen, sondern nur d-Alanyl-l-leucin, denn am Aufbau der Proteine sind nur l-Leucin und d-Alanin beteiligt. Somit ist anzunehmen, daß derjenige Racemkörper, der vom Pankreassaft gespalten wird, im vorliegenden Falle der Körper A, die Kombination d-Alanyl-l-leucin enthält. Die Nichtspaltbarkeit der zweiten Hälfte des Racemkörpers erklärt, weshalb die Lösung optisch-aktiv wird, und zwar nach ganz bestimmter Richtung.

Wir haben mit der Erörterung dieses Problemes eine sehr wichtige Eigenschaft der Polypeptide erwähnt, nämlich ihre Spaltbarkeit durch aktivierten Pankreassaft. Es werden nicht alle Polypeptide von Pankreassaft angegriffen, wie die untenstehende Tabelle zeigt.[1]) Ihre Spaltbarkeit hängt von mancherlei Momenten ab. Einmal spielt

---

1) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Ueber das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreassaft und Magensaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **46**, S. 52, 1905. — Ueber das Verhalten einiger Polypeptide gegen Pankreassaft. Ebenda, Bd. **51**, S. 264, 1907.

ihre Struktur eine Rolle, wie der Vergleich von Glycyl-alanin und Alanyl-glycin zeigt. Letzteres = $CH_3 \cdot CH(NH_2)CO \cdot NH\ CH_2\ COOH$ wird gespalten, ersteres = $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH(CH_3) \cdot COOH$ dagegen nicht. Auch die einzelnen Aminosäuren sind von Einfluß. So wird z. B. bei den Dipeptiden die Hydrolyse befördert, wenn Alanin als Acyl fungiert (vgl. Alanyl-alanin, Alanyl-glycin, Alanyl-leucin). Aehnlich wirken Tyrosin und Isoserin, wenn sie am Ende der Kette stehen. Den Einfluß der Konfiguration haben wir bereits erörtert. Unverkennbar kommt auch der Länge der Kette der einzelnen Polypeptide, wie vor allem ein Blick auf die verschiedenen aus Glycin bestehenden Polypeptide zeigt, eine Bedeutung zu:

Hydrolysierbar.	Nicht hydrolysierbar.
Alanyl-glycin.	Glycyl-alanin.
Alanyl-alanin.	Glycyl-glycin.
*Alanyl-leucin A.	Alanyl-leucin B.
*Leucyl-isoserin A.	Leucyl-alanin.
Glycyl-l-tyrosin.	Leucyl-glycin.
Leucyl-l-tyrosin.	Leucyl-leucin.
*Alanyl-glycyl-glycin.	Aminobutyryl-aminobuttersäure A.
*Leucyl-glycyl-glycin.	Aminobutyryl-aminobuttersäure B.
*Glycyl-leucyl-alanin.	Aminosisovaleryl-glycin.
*Alanyl-leucyl-glycin.	Glycyl-phenylalanin.
Dialanyl-cystin.	Leucyl-prolin.
Tetraglycyl-glycin.	Diglycyl-glycin.
Triglycyl-glycinester.	Triglycyl-glycin.
(Curtius' Biuretbase).	Dileucyl-glycyl-glycin.

Mit * sind diejenigen Polypeptide bezeichnet, die asymmetrisch gespalten worden sind.

Sehr deutlich zeigt den Umstand, daß Pankreassaft nur Polypeptide spaltet, an deren Aufbau die in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren beteiligt sind, die folgende Uebersicht:

Hydrolysierbar.	Nicht hydrolysierbar.
d-Alanyl-d-alanin.	d-Alanyl-l-alanin.
d-Alanyl-l-leucin.	l-Alanyl-d-alanin.
l-Leucyl-l-leucin.	l-Leucyl-d-leucin.
l-Leucyl-d-glutaminsäure.	d-Leucyl-l-leucin.

Es sei hiermit im Zusammenhang kurz angeführt, daß das Verhalten der einzelnen Polypeptide gegen die verschiedenen proteolytischen Fermente ein ganz verschiedenes ist. So spaltet Magensaft aus keinem der bis jetzt dargestellten Polypeptide Aminosäuren ab, auch sonst konnte eine Spaltung nicht nachgewiesen werden. Pankreassaft greift, wie schon erwähnt zwar viele Polypeptide, jedoch nicht alle an, Erepsin[1]) dagegen spaltet auch solche Poly-

1) *Emil Abderhalden* u. *Yutaka Teruuchi*, Studien über die proteolytische Wirkung der Preßsäfte einiger tierischer Organe sowie des Darmsaftes. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 49, S. 1, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *Peter Rona*, Das Verhalten von Leucyl-phenylalanin, Leucyl-glycyl-glycin und von Alanyl-glycyl-glycin gegen Preßsaft der Leber vom Rinde. Ebenda, Bd. 49, S. 31, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *Filippo Lussana*, Weitere Versuche über den Abbau von Poly-

peptide, die von Trypsin nicht angegriffen werden, jedoch auch nur Verbindungen, die Kombinationen von in der Natur vorkommender Aminosäuren enthalten. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Beobachtungen für die Unterscheidung der verschiedenartigen proteolytischen Fermente von großer Bedeutung sind. Sie werden die Grundlage für deren scharfe Trennung abgeben.

Von Interesse ist, daß, wie schon in der Einleitung erwähnt worden ist, in allen bisher untersuchten Organen Fermente aufgefunden worden sind, die ähnlich, wie Erepsin wirken. Schließlich sei noch erwähnt, daß andere Beobachtungen es nicht unwahrscheinlich machen, daß für die einzelnen Abbaustufen der Proteine besondere Fermente existieren.[1]) Hervorgehoben sei auch an dieser Stelle, daß mit Hilfe der Polypeptide und ganz besonders der optisch-aktiven Polypeptide ein genaues Studium der Wirkungsweise der peptolytischen Fermente ermöglicht worden ist.[2]) [3])

Es sind bis jetzt eine sehr große Anzahl von Polypeptiden mit den verschiedenartigsten Aminosäuren aufgebaut worden. Es seien hier diejenigen angeführt, welche die in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren mit Einschluß des Glykokolls enthalten. Eine Betrachtung ihrer Eigenschaften zeigt, welch nahe Verwandtschaft zwischen einzelnen dieser Polypeptide und den Peptonen besteht.

---

peptiden durch die Preßsäfte von Zellen und Organen. Ebenda, Bd. 55, S. 390, 1908. — *Emil Abderhalden* u. *H. Deetjen*, Ueber den Abbau einiger Polypeptide durch die Blutkörperchen des Pferdes. Ebenda, Bd. 51, S. 334, 1907 und Weitere Studien über den Abbau einiger Polypeptide durch die roten Blutkörperchen und die Blutplättchen des Pferdeblutes. Ebenda, Bd. 53, S. 280, 1907. — *Emil Abderhalden* u. *Wilfred H. Manwaring*, Ueber den Abbau einiger Polypeptide durch die roten Blutkörperchen und die Blutplättchen des Rinderblutes. Ebenda, Bd. 55, S. 377, 1908.

1) *Emil Abderhalden* u. *Berthold Oppler*, Ueber das Verhalten einiger Polypeptide gegen Blut-Plasma und -Serum vom Pferde. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 53, S. 294, 1007. — *Emil Abderhalden* u. *James S. Mc. Lester*, Ueber das Verhalten einiger Polypeptide gegen das Plama des Rinderblutes. Ebenda, Bd. 55, S. 371, 1908. — *Emil Abderhalden* u. *Peter Rona*, Das Verhalten von Blutserum und Harn gegen Glycyl-l-tyrosin unter verschiedenen Bedingungen. Ebenda, Bd. 53, S. 308, 1907. — *Emil Abderhalden* u. *Yulaka Teruuchi*, Vergleichende Untersuchungen über einige proteolytische Fermente pflanzlicher Herkunft. Ebenda, Bd. 49, S. 21, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *Alfred Schiltenhelm*, Die Wirkung der proteolytischen Fermente keimender Samen des Weizens und der Lupinen auf Polypeptide. Ebenda, Bd. 49, S. 26, 1906. — *Emil Abderhalden* u. *Auguste Rilliet*, Ueber die Spaltung einiger Polypeptide durch den Preßsaft von Psalliota campestris (Champignon). Ebenda, Bd. 55, S. 395, 1908.

2) *Hans Euler*, Fermentative Spaltung von Dipeptiden. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 51, S. 213, 1907.

3) *Emil Abderhalden* u. *A. H. Koelker*, Die Verwendung optisch-aktiver Polypeptide zur Prüfung der Wirksamkeit proteolytischer Fermente. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 51, S. 294, 1907. — *Emil Abderhalden* u. *Leonor Michaelis*, Der Verlauf der fermentativen Polypeptidspaltung. Ebenda, Bd. 52, S. 326, 1907. — *Emil Abderhalden* u. *Alfred Gigon*, Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Verlaufs der fermentativen Polypeptidspaltung. Ebenda, Bd. 53, S. 251, 1907. — *Emil Abderhalden* u. *A. H. Koelker*, Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Verlaufs der fermentativen Polypeptidspaltung unter verschiedenen Bedingungen. Ebenda, Bd. 54, S. 561, 1908. — Mitt. V. Ebenda, Bd. 55, S. 416, 1908. — *Emil Abderhalden* u. *C. Brahm*, VI. Mitt. Ebenda, Bd. 57, 1908. — Vgl. auch *Emil Abderhalden* u. *Markus Guggenheim*, Versuche über die Wirkung der Tyrosinase aus Russula delica auf Tyrosin, tyrosinhaltige Polypeptide und einige andere Verbindungen unter verschiedenen Bedingungen. Ebenda, Bd. 54, S. 331, 1908.

B. Beschreibung der bis Ende Oktober 1908 dargestellten synthetischen Polypeptide, bestehend aus Glykokoll und den in der Natur vorkommenden optisch-aktiven Aminosäuren.

1. Dipeptide und die zugehörenden Diketopiperazine.

Glycyl-glycin.

$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CONH \cdot CH_2 \cdot COOH$.[1][2] Es kristallisiert in perlmutterglänzenden Blättchen. In heißem Wasser löst es sich leicht, erheblich schwerer in kaltem. In Alkohol ist es sehr schwer löslich, in Aether gar nicht. F. 215—220° unter Zersetzung. Mit Salzsäure bildet es ein in dieser schwer lösliches Hydrochlorat.

Derivate: Kupfersalz: In der gewohnten Weise durch Kochen der wässerigen Lösung des Dipeptids mit frisch gefälltem Kupferoxyd dargestellt. Tiefblaue, kleine Prismen. Sie sind auch in kaltem Wasser sehr leicht löslich.

Glycyl-glycinesterchlorhydrat: $C_6H_{12}O_3N_2,HCl$. Schwer löslich in kaltem Alkohol. F. gegen 182° unter Zersetzung.

Phenylisocyanat-glycyl-glycin; $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$. Aus kochendem Wasser kristallisiert die Verbindung in feinen seidenglänzenden Nadeln. F. unter Zersetzung gegen 175°. In heißem Alkohol ziemlich leicht löslich, schwer in Aether. In verdünnter Natronlauge löst sich die Verbindung ziemlich leicht.

β-Naphtalinsulfo-glycyl-glycin: $C_{10}H_7SO_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$.[3] Aus heißem Alkohol kristallisiert die Verbindung in kleinen Kristallen. F. 180—182°. Das Silbersalz dieses Derivates ist in kaltem Wasser schwer löslich und kristallisiert in dünnen, rhombischen Tafeln und Blättchen. Das Baryumsalz bildet Nadeln, die auch in heißem Wasser schwer löslich sind. Das Magnesiumsalz ist leichter löslich in Wasser. Es bildet feine Nadeln. Das Bleisalz kristallisiert in dünnen Blättchen. Sie lösen sich sehr schwer in Wasser. Ebenso verhält sich das Calciumsalz. Es bildet dünne Blättchen und Nadeln.

Glycinanhydrid: Vgl. Glykokoll (pag. 36).

Glycyl-d-alanin.

$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH(CH_3) \cdot COOH$.[4] Aus heißem Wasser unter Zusatz von Alkohol kristallisiert es beim langsamen Abkühlen in zu Bündeln vereinigten Nadeln und dünnen Platten. Es ist sehr leicht

---

1) *Emil Fischer* u. *Ernest Fourneau*, Ueber einige Derivate des Glykokolls. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 34, S. 2868, 1901.

2) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. I. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 36, S. 2982, 1903.

3) *Emil Fischer* u. *Peter Bergell*, Ueber die Derivate einiger Dipeptide und ihr Verhalten gegen Pankreasfermente. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 36, S. 2592, 1903.

4) *Emil Fischer* u. *Arnold Schulze*, Synthese von Polypeptiden. XVI. Derivate des d-Alanins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 943, 1907.

löslich in Wasser, unlöslich in den gebräuchlichen indifferenten organischen Lösungsmitteln. F. gegen 233° unter Zersetzung, nachdem die Substanz schon bei 218° angefangen hat, sich zu bräunen. Das Dipeptid reagiert auf Lakmus schwach sauer. $[\alpha]_D^{20°} = -50°$ in wässeriger Lösung.

Derivate: Kupfersalz: Fällt aus der konzentrierten wässerigen Lösung nach Zusatz von Alkohol in Form hellblauer, kurzer Prismen mit zugespitzten Enden aus.

β-Naphtalinsulfo-glycyl-d-alanin: $C_{10}H_7 \cdot SO_2 \cdot NH \cdot CH_2 CO \cdot NH \cdot CH(CH_3) \cdot COOH$.[1]) Kristallisiert aus Wasser in großen, glänzenden Blättchen. F. 154—155°. Aus verdünnter wässeriger Lösung kristallisiert die Verbindung mit 1 Mol. Wasser. Beim Erhitzen im Kapillarrohr sintert das kristallwasserhaltige Produkt etwas unter 100° und schmilzt dann bei 154—155°. $[\alpha]_D^{20°} = +7{,}11°$ in n-Natronlauge. Die Verbindung bildet ein schwerlösliches Silber- und Bleisalz. Sie sind beide amorph. Das Calcium- und Baryumsalz ist dagegen nicht schwerlöslich.

Glycyl-d-alaninanhydrid: $C_5H_8O_2N_2$.[2]) Es kristallisiert aus heißem Wasser in mikroskopisch feinen, vielfach kugel- oder sternförmig verwachsenen Nadeln. Es löst sich in weniger als der vierfachen Menge heißen Wassers und ist auch in heißem Alkohol ziemlich leicht löslich, dagegen in Aether und Petroläther sehr schwer löslich. Es hat einen schwach bitteren Nachgeschmack. Beim raschen Erhitzen im Kapillarrohr färbt sich das Anhydrid gegen 240° dunkel. Es schmilzt dann gegen 247° zu einer dunkeln Masse, gleichzeitig sublimiert ein kleiner Teil. $[\alpha]_D^{20°} = -5{,}0°$ in wässeriger Lösung.

Glycyl-d-alaninanhydrid bildet beim Kochen mit Kupferoxyd kein Kupfersalz. ein Verhalten, das allen diesen 2,5-Diketopiperazinen eigen ist.

d-Alanyl-glycin.

$NH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CO \cdot NHCH_2COOH$[3]) Aus Wasser erhält man es nach Zusatz von Alkohol als kristallinischen Niederschlag. Die Kristalle zeigen verschiedene Formen. Manchmal sind es lange Nadeln oder spießartige Formen, manchmal federartige Gebilde. F. unter Gasentwicklung und Bräunung gegen 235°. Das Dipeptid ist fast geschmacklos. Es löst sich leicht in Wasser, dagegen schwer in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. $[\alpha]_D^{20°} = +50{,}2$ in wässeriger Lösung.

Derivate: β-Naphtalinsulfo-d-alanyl-glycin: $C_{10}H_7 \cdot SO_2 \cdot NHCH \cdot (CH_3) \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$.[1]) Kristallisiert, in der 50fachen Menge heißen Wassers gelöst, in Form glänzender Blätt-

1) *Emil Fischer* u. *Peter Bergell*, Ueber die Derivate einiger Dipeptide und ihr Verhalten gegen Pankreasfermente. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 36, S. 2592, 1903.

2) *Emil Fischer* u. *Arnold Schulze*, Synthese von Polypeptiden. XVI. Derivate des d-Alanins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 943, 1907.

3) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XIII. Chloride der Aminosäuren und Polypeptide und ihre Verwendung zur Synthese. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 2914, 1905.

chen. F. 180,5—181,5°. $[\alpha]_D^{20°} = -63{,}71°$ in n-Natronlauge. Die Verbindung löst sich in 711 Teilen Wasser von 20°. Von kochendem Wasser verlangt sie 50 Teile. In Alkohol ist sie leicht, in Aether schwer löslich. Von den Salzen sind Silber- und Bleiverbindung in kaltem Wasser sehr schwer löslich, etwas leichter lösen sich Calcium- und Baryumsalz. Letzteres bildet makroskopische, zu Sternen gruppierte Nadeln, ersteres kristallisiert ihm ähnlich.

d-Alanyl-glycin-anhydrid entspricht dem Glycyl-d-alanin-anhydrid.

d-Alanyl-d-alanin.

$NH_2 \cdot CH(CH_3)CO \cdot NH \cdot CH(CH_3)COOH$.[1]) Aus wässeriger Lösung unter Zusatz von Alkohol erhält man das Dipeptid in oft centimeterlangen, dünnen Prismen. Beim raschen Erhitzen im Kapillarrohr schmilzt die Substanz gegen 298°. $[\alpha]_D^{20°} = -21{,}6°$ in wässeriger Lösung.

d-Alanin-anhydrid: $C_6H_{10}O_2N_2$.[1]) Aus heißem Wasser kristallisiert es in silberglänzenden feinen Blättchen. F. gegen 297°. $[\alpha]_{20°}^{D} = -28{,}8°$ in wässeriger Lösung. Geschmack schwach bitter.

Glycyl-d-valin.[2])

$CH_2(NH_2)CO \cdot NH \cdot CH(COOH) \cdot CH \cdot (CH_3)_2$.

Es kristallisiert beim Versetzen der wässerigen Lösung mit Alkohol in zentrisch gruppierten mikroskopisch feinen Nädelchen. Es schmeckt fade und zugleich schwach anästesierend. Seine wässerige Lösung reagiert schwach sauer. Das Dipeptid sintert beim raschen Erhitzen gegen 239° (korr.) und schmilzt gegen 254° (korr.) unter Gasentwicklung zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit. $[\alpha]_D^{20°} = -19{,}7°$ in 10proz. Lösung, —10,5° in n-Salzsäure gelöst (10proz. Lösung) und —6,9° in n-Natronlauge gelöst (10proz. Lösung). In Wasser löst sich das Dipeptid sehr leicht, in Alkohol ist es so gut wie unlöslich.

Derivate: Kupfersalz: Kristallisiert aus Wasser in feinen, vielfach verwachsenen Prismen. Löslich in Wasser, so gut wie unlöslich in Alkohol.

Chlorhydrat: Kristallisiert in Nadeln.

Methylesterchlorhydrat: Büschelförmig verwachsene Nadeln.

Glycyl-d-valinanhydrid.[2])

$$\begin{matrix} CH_2 \cdot NH \cdot CO \\ \cdot \qquad \cdot \qquad \cdot \\ CO \cdot NH \cdot CH \cdot C_3H_7 \end{matrix}$$

Das Anhydrid hat große Neigung aus seinen Lösungen gelatinös herauszufallen. Wird eine in der Wärme gesättigte wässerige Lösung mit einem Kriställchen von Glycyl-d-valinanhydrid geimpft

---

1) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XIV. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 453, 1906.

2) Nach noch nicht veröffentlichten Versuchen von *Emil Fischer* und *H. Scheibler*.

und heftig geschüttelt, so tritt Kristallisation ein. Man erhält mikroskopisch feine, verfilzte Nadeln. Die gesättigte alkoholische Lösung gesteht zu einer Gallerte. Sie zeigt keine Neigung zur Kristallisation. Aus einer gesättigten Lösung in Essigester scheidet sich das Anhydrid bei längerem Aufbewahren in gallertigen Flocken ab. Beim Sublimieren erhält man gut ausgebildete, mikroskopische, kugelig verwachsene Nadeln.

Das Anhydrid schmeckt bitter. Es sintert gegen 260° (korr.) und schmilzt gegen 266° (korr.) zu einer schwach braun gefärbten Flüssigkeit. $[\alpha]_D^{20^\circ} = +20{,}8^\circ$ in 10proz. Lösung in Eisessig und $+41^\circ$ in 0,5proz. alkoholischer Lösung und $+32{,}7^\circ$ in 2proz. wässeriger Lösung. Ein Teil Anhydrid löst sich in etwa 40—50 Teilen Wasser bei gewöhnlicher Temperatur und in etwa 10 Teilen kochendem Wasser. 0,1 g lösen sich in etwa 9 ccm absolutem Alkohol. In Essigester ist das Anhydrid auch in der Wärme nur wenig löslich. In Aceton und Benzol ist es schwerlöslich und in Aether und Chloroform fast unlöslich. In trockenem Eisessig löst es sich leicht.

d-Valyl-glycin.[1])

$$C_3H_7 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH.$$

Es kristallisiert aus 1 Teil Wasser und 10 Teilen Alkohol nach Zusatz von $^1/_3$ des Volumens an Aether in zentrisch verwachsenen Prismen. Beim Stehen an der Luft verlieren die Kristalle Wasser. Sie werden gleichzeitig trübe. Beim raschen Erhitzen sintert das Dipeptid gegen 245° (korr.) und schmilzt gegen 272° (korr.) unter Braunfärbung. $[\alpha]_D^{20^\circ} = +93{,}6^\circ$ in 10proz. wässeriger Lösung, $+39{,}4^\circ$ in 10proz. Salzsäure gelöst (3proz. Lösung). Es ist geschmacklos.

d-Valyl-glycinanhydrid entspricht dem Glycyl-d-valinanhydrid.

d-Alanyl-d-valin.[1])

$$CH_3 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH(COOH) \cdot C_3H_7.$$

Es kristallisiert aus seiner wässerigen Lösung nach Zusatz von Alkohol in mikroskopisch kleinen, äußerst feinen Prismen oder Nadeln. Es zeigt keinen besonderen Geschmack. Gegen Lackmus reagiert es schwach sauer. In Wasser ist das Dipeptid leicht löslich, fast unlöslich in Alkohol, wenig löslich in Methylalkohol. Beim raschen Erhitzen schmilzt es gegen 265° (korr.) zu einer etwas dunkel gefärbten Flüssigkeit. $[\alpha]_D^{20^\circ} = -5{,}9^\circ$ in 10proz. wässeriger Lösung, $-1{,}9^\circ$ in n-Salzsäure gelöst (10proz. Lösung) und $-4{,}5^\circ$ in n-Natronlauge gelöst (10proz. Lösung).

d-Alanyl-d-valinanhydrid.[1])

$$\begin{array}{c} CH(CH_3) \cdot CH \cdot CO \\ \vdots \qquad\quad \vdots \\ CO \cdot NH \cdot CH \cdot C_3H_7. \end{array}$$

Die heiß gesättigte wässerige Lösung gesteht beim Abkühlen zu einer Gallerte. Sie kristallisiert allmählich. Aus Essigester und

1) Nach noch nicht veröffentlichten Versuchen von *Emil Fischer* und *H. Scheibler*.

Aceton tritt ebenfalls anfangs die gelatinöse Form auf, bald beobachtet man jedoch ein Flechtwerk von feinen Nadeln. Aus einer Lösung in absolutem Alkohol erhält man sofort gut ausgebildete, feine, büschelförmig verwachsene Nadeln. Sie schmelzen gegen 268—270° zu einer braunen Flüssigkeit. $[\alpha]_D^{20°} = -29{,}3°$ in trockenem Eisessig gelöst (10proz. Lösung).

Das Anhydrid schmeckt bitter. Es löst sich in trockenem Eisessig leicht und ziemlich leicht in warmem Aethyl- und Methylalkohol. Es ist weniger leicht löslich in warmem Wasser, Essigäther und Aceton. In Benzol ist es sehr schwer löslich und so gut wie unlöslich, in Aether.

Glycyl-l-leucin.

$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NHCH(C_4H_9)COOH$.[1]) Aus heißem Wasser unter Zusatz von Alkohol erhält man längliche dünne Blättchen, die oft an einer Ecke zu einer niedrigen Pyramide zugespitzt sind. Beim Erhitzen im Kapillarrohr färbt sich die Substanz gegen 234° gelb und zersetzt sich bei 242°. Sie ist in Wasser ziemlich schwer löslich. $[\alpha]_D^{20°} = -35{,}09°$ in wässeriger Lösung.

Glycyl-l-leucin-anhydrid: $C_8H_{14}O_2N_2$.[1]) Aus heißem Wasser scheidet es sich als lockere Masse aus. Sie läßt unter dem Mikroskop feine, verfilzte Nädelchen erkennen. F. gegen 254—255°, nachdem die Substanz schon gegen 245° gesintert hat. Die wässerige Lösung schmeckt stark bitter und reagiert neutral. Die Substanz löst sich in Wasser leicht und zeigt geringe Neigung zu kristallisieren. $[\alpha]_D^{20°} = +32{,}95°$ in wässeriger Lösung.

l-Leucyl-glycin.

$(C_4H_9)CH(NH_2)CO \cdot NHCH_2COOH$.[2]) Es kristallisiert aus Wasser unter Zusatz von Alkohol in feinen Nädelchen. Es hat keinen konstanten Schmelzpunkt. Beim raschen Erhitzen im Kapillarrohr sintert es gegen 235° und färbt sich gleichzeitig schwach gelb. Es schmilzt dann gegen 248°. $[\alpha]_D^{20°} = +85{,}99°$ in wässeriger Lösung.

l-Leucyl-glycin-anhydrid entspricht dem Glycyl-l-leucinanhydrid.

d-Alanyl-l-leucin.

$NH_2 \cdot CH(CH_3)CO \cdot NH \cdot CH(C_4H_9) \cdot COOH$.[3]) Kristallisiert aus absolutem Alkohol in schmalen, vierseitigen Blättchen von linsenförmiger Gestalt. Aus wässeriger Lösung mit Alkohol gefällt, bilden sich feine, schmale, zugespitzte Blättchen. Ihr Geschmack ist schwach bitter. Das Dipeptid löst sich spielend in Wasser, schwer in Alkohol. Es ist in Aether, Benzol, Chloroform, Aceton fast unlös-

---

1) *Joseph Steingroever*, Synthese einiger Polypeptide mit Beziehung zu dem Isobutyldiketopiperazin. Diss. Berlin (Chem. Inst. d. Univ.) 1907.

2) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XV. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2893, 1906.

3) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XVII. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 1754, 1907.

lich. F. gegen 255—256° unter Braunfärbung. $[\alpha]_D^{20°} = -17{,}21°$ in wässeriger Lösung.

l-Leucyl-d-alanin.

$C_4H_9 \cdot CH(NH_2)CO \cdot NH(CH_3)COOH$. [1]) Aus Alkohol erhält man die Verbindung in Form mikroskopischer, schmaler, rechtwinkliger Platten. F. gegen 257°. Das Dipeptid schmeckt bitter. Es löst sich leicht in Wasser. In absolutem Alkohol ist es schwer löslich, leichter in Methylalkohol. Aus letzterem scheidet es sich beim Verdunsten in federartigen Aggregaten ab. $[\alpha]_D^{20°} = +23{,}5°$ in methylalkoholischer Lösung. Die wässerige Lösung dreht auch nach rechts, in Natronlauge und in Salzsäure gelöst, dreht das Dipeptid dagegen nach links.

Derivate: Kupfersalz: Kristallisiert aus Wasser in sehr schmalen, blauen Prismen. Sie sind im Wasser ziemlich leicht löslich.

l-Leucyl-d-alaninanhydrid: $C_9H_{16}O_2N_2$. [1]) Es ist das den beiden Dipeptiden d-Alanyl-l-leucin und l-Leucyl-d-alanin entsprechende Diketopiperazin. Aus heißem Alkohol scheidet sich das Anhydrid in langen Nadeln ab. F. 258°. Das Anhydrid löst sich in Wasser selbst in der Wärme schwer und ebenso in kaltem Alkohol, Aceton, Essigester. Leichter wird die Verbindung von Eisessig aufgenommen. $[\alpha]_D^{20°} = -29{,}2°$ in Eisessig gelöst.

l-Leucyl-d-valin. [2])

$C_4H_9 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH(COOH) \cdot C_3H_7$.

Kristallisiert aus 2 Teilen Alkohol und 1 Teil Wasser in häufig spießartigen und auch prismenförmig ausgebildeten Kristallen. Sie sind oft zu Sternen und Büscheln vereinigt. Die Kristalle enthalten Wasser, das sich beim Trocknen im Vakuum bei 95° vollständig entfernen läßt. Beim raschen Erhitzen verliert die Substanz zunächst ihr Kristallwasser. Sie beginnt dann gegen 277° (korr.) zu sintern und ist gegen 282° (korr.) geschmolzen. $[\alpha]_D^{20°} = +18{,}0°$ in 10proz., wässeriger Lösung. Geschmack bitter und gleichzeitig etwas süß.

l-Leucyl-d-valinanhydrid. [2])

$$C_4H_9 \cdot CH \cdot NH \cdot CO$$
$$\cdot \qquad \cdot$$
$$CO \cdot NH \cdot CH \cdot C_3H_7.$$

Es kristallisiert aus Alkohol in mikroskopischen, kugel- oder büscheltörmig verwachsenen, feinen, langen Nadeln. Sie schmelzen gegen 282° (korr.). $[\alpha]_D^{20°} = -50{,}2°$ in trockenem Eisessig gelöst (5proz. Lösung). Das Anhydrid ist leicht löslich in Eisessig, wenig löslich in Alkohol, sehr wenig löslich in Wasser.

---

1) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XV. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2893, 1906.

2) Nach noch nicht veröffentlichten Versuchen von *Emil Fischer* und *H. Scheibler*.

l-Leucyl-l-leucin.

$C_4H_9 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH(C_4H_9) \cdot COOH$. [1]) Es kristallisiert aus Wasser und aus Alkohol in langen, zugespitzten, meist zu Rosetten vereinigten Blättchen. Die Kristalle enthalten Wasser, bei dessen Entfernung ein Teil der Substanz in Anhydrid übergeht. F. 270°. $[\alpha]_D^{20°} = -13{,}43°$ in n-Natronlauge. In Wasser gelöst, dreht das Dipeptid etwa $+7°$.

Derivate: Kupfersalz: Feine, blaue Nadeln, schwer löslich in Wasser.

Carbaethoxyl-l-leucyl-l-leucin: $C_4H_9 \cdot CH(NH \cdot COOC_2H_5) \cdot CO \cdot NH \cdot CH(C_4H_9) \cdot COOH$. [1]) Aus Essigester mit Petroläther gefällt, kristallisiert die Verbindung in kleinen, schiefwinkligen Plättchen, die meist sternförmig vereinigt sind. F. 149—150°. In Wasser, auch in heißem, schwer löslich. Leicht löslich in Alkohol, Aceton, Essigester. Aus Aether kristallisiert die Verbindung in schiefen Plättchen.

l-Leucin-anhydrid (l-Leucinimid). [1]) Aus der 15fachen Menge kochendem Alkohol erhält man die Verbindung in langen Nadeln. F. 277°. Schwer löslich in heißem Wasser, erheblich leichter löslich in Methylalkohol. Aus Wasser kristallisiert l-Leucinimid in mikroskopischen Nadeln oder dünnen Prismen. Sie sind häufig büschelartig verwachsen. $[\alpha]_D^{20°} = -42{,}87°$ in Eisessig.

Glycyl-l-asparagin.

$$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot \underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{CH}} \cdot \underset{\displaystyle CONH_2}{\underset{|}{CH_2}}$$

[2])

Es ist in Wasser sehr leicht löslich, schwer löslich in Alkohol. Es kristallisiert beim Fällen der wässerigen Lösung mit Alkohol in kleinen Nadeln, die vielfach zu kugelförmigen Aggregaten vereinigt sind. Die wässerige Lösung rötet Lackmus. In alkalischer Lösung gibt die Verbindung mit Kupfersalz eine starke violette Färbung. Ihr Geschmack ist wenig ausgeprägt, äußerst schwach säuerlich. $[\alpha]_D^{20°} = -6{,}4°$ (ungenau) in Wasser. F. 216° unter Zersetzung.

l-Leucyl-l-asparagin.

$C_{10}H_{19}O_4N_3$. [3]) Aus heißem Wasser mit Alkohol gefällt, kristallisiert die Verbindung in kleinen Nadeln oder Prismen. Die Kristalle enthalten 1 Mol. Wasser. F. 228°. $[\alpha]_D^{20°} = +17{,}8°$ in wässeriger Lösung. Mit Alkali und Kupfersalz gibt das Dipeptid eine blauviolette Färbung.

---

1) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XV. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2893, 1906.

2) *Emil Fischer* u. *Ernst Koenigs*, Synthese von Polypeptiden. VIII. Polypeptide und Amide der Asparaginsäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 37, S. 4585. 1904.

3) *Emil Fischer* u. *Ernst Koenigs*, Synthese von Polypeptiden. XVIII. Derivate der Asparaginsäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 2048, 1907.

l-Leucyl-d-glutaminsäure.

$(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)CO \cdot NHCH(COOH) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$. [1]) Das Dipeptid löst sich in etwa 30 Teilen kochendem Wasser und kristallisiert aus dieser Lösung in der Kälte in langen, häufig drusenartig verwachsenen Nadeln aus. Die Kristallisation wird durch Zusatz von Alkohol beschleunigt. Das Dipeptid ist in Alkohol sehr schwer löslich. In verdünnter Salzsäure löst es sich leicht. F. gegen 232° unter Zersetzung, $[\alpha]_D^{20°} = +10{,}5°$ in n-Salzsäure. Der Geschmack des Dipeptids ist schwach sauer, mit einem faden Nachgeschmack. In verdünnter, schwefelsaurer Lösung wird es von Phosphorwolframsäure nicht gefällt. Das Natriumsalz ist in Wasser sehr leicht, in konzentrierter Natronlauge dagegen schwer löslich. Das Baryumsalz ist in Wasser leicht löslich, das Silbersalz dagegen ist schwer löslich. Die mit Ammoniak neutralisierte, wässerige Lösung des Dipeptids wird durch Silbernitratlösung gefällt. Der Niederschlag ist amorph und gallertig.

Glycyl-l-phenylalanin.

$NH_2CH_2CO \cdot NHCH(CH_2C_6H_5) \cdot COOH$. [2]) Aus warmem Wasser nach Zusatz von Alkohol kristallisiert das Dipeptid in farblosen, kleinen Nädelchen. F. unter Zersetzung gegen 267°. In Wasser nicht leicht löslich (1 : 15—20). In kaltem Alkohol ist es viel schwerer löslich als in Wasser, in heißem Alkohol wird es wenig gelöst. Noch geringer ist die Löslichkeit in Essigäther, Chloroform, Benzol und Aether. Das Dipeptid schmeckt bitter und reagiert auf Lackmus schwach sauer. $[\alpha]_D^{20°} = +42{,}0°$ in wässeriger Lösung.

l-Phenylalanyl-glycin.

$C_6H_5 \cdot CH_2CH(NH_2)CO \cdot NHCH_2COOH$. [2]) In etwa der 30 fachen Menge Methylalkohol gelöst und mit Essigäther gefällt, erhält man das Dipeptid in kleinen, warzenförmigen Aggregaten. Unter dem Mikroskop erscheinen sie als Konglomerate feiner Nadeln. F. 224° unter Zersetzung, nachdem die Substanz schon bei 219° sinterte. $[\alpha]_D^{20°} = +54.20°$ in wässeriger Lösung. Das Dipeptid schmeckt anfangs fade und nachher schwach bitter. Es löst sich leicht in Wasser. In heißem Aethylalkohol ist es schwer löslich. Die wässerige Lösung reagiert schwach sauer und löst Kupferoxyd mit tief blauer Farbe.

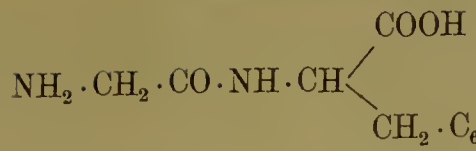
Glycyl-l-phenylalanin-anhydrid: $C_{11}H_{12}N_2O_2$. [2]) Es entspricht den beiden oben genannten, aus Glycin und l-Phenylalanin bestehenden Dipeptiden. Aus der 40fachen Menge heißen Wassers kristallisiert das Anhydrid in mikroskopisch feinen, biegsamen Nädelchen. F. 265,5°. Es ist in kaltem Wasser und den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich, am leichtesten wird es von Eisessig aufgenommen. $[\alpha]_D^{20°} = +100{,}5°$ in Eisessig.

---

1) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XXI. Derivate des Tyrosins und der Glutaminsäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3704, 1907.

2) *Emil Fischer* u. *Walter Schoeller*, Synthese von Polypeptiden. XXII. Derivate des l-Phenylalanin. Liebig's Annalen, Bd. 357, S. 1, 1907.

Glycyl-l-tyrosin.



$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH(COOH)(CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot OH)$.[1] [2]

Kristallisiert, in wenig heißem Wasser gelöst, unter Zusatz von viel Alkohol in lanzettförmigen, meist zu Gruppen vereinigten Nadeln. Unter dem Mikroskop erscheinen sie als zugespitzte, flache Blättchen. F. gegen 185° unter lebhaftem Aufschäumen. Der gebildete Schaum erstarrt und zersetzt sich gegen 295°. Die Substanz verliert bei 105° 1 Mol. Wasser. Läßt man eine wässerige Lösung von Glycyl-l-tyrosin langsam verdunsten, oder läßt man eine heiß gesättigte wässerige Lösung sich abkühlen, so erhält man eine zweite Kristallform, die offenbar 2 Mol. Wasser enthält. Man erhält entweder derbe, pyramidenförmige Kristalle, oder lange, feine, zu Bündeln vereinigte Nadeln. Diese Verbindung fängt bei 127° zu sintern und schäumt gegen 129° auf. Der entstandene Schaum wird fest und zersetzt sich erst beim Erhitzen auf 295°. Die erstere Kristallform geht beim Liegen an der Luft in die zweite über. $[\alpha]_D^{20°} = +50{,}9°$ in wässeriger Lösung (berechnet auf die wasserfreie Substanz). Das kristallisierte Glycyl-l-tyrosin löst sich in Wasser ziemlich schwer (etwa 4 Teile in 100 Teilen Wasser).

Derivate: Glycyl-l-tyrosinesterchlorhydrat: $C_{13}H_{18} \cdot O_4N_2 \cdot HCl$.[1] Leicht löslich in Wasser. Unlöslich in Aether und Essigester. Löst man die Verbindung in ca. 10 Teilen heißem Alkohol, so scheidet sie sich beim Erkalten in mikroskopisch kleinen wetzsteinartigen Kristallen ab. F. gegen 245° unter Gasentwicklung.

Glycyl-l-tyrosinanhydrid: $C_{11}H_{12}N_2O_3$.[3] Schöne, oft fächerförmig verwachsene Nadeln. F. unter Zersetzung unscharf gegen 295°. Es ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich. Von kochendem Wasser braucht es etwa 50—60 Teile. Unlöslich in Aether, schwer löslich in heißem Alkohol, dagegen leicht löslich in warmem Eisessig. Beim Abkühlen scheidet es sich wieder aus. Es löst sich leicht in Alkalien und auch in wässerigem Ammoniak. Gegen verdünnte wässerige Mineralsäuren ist das Anhydrid indifferent. $[\alpha]_D^{20°} = +126{,}4°$ in schwach ammoniakalischer Lösung.

Bei der Aufspaltung des Glycyl-l-tyrosinanhydrids durch Alkali sind theoretisch zwei Dipeptide möglich, nämlich Glycyl-l-tyrosin und l-Tyrosyl-glycin.[3] Beide sind beobachtet worden. Das reine l-Tyrosyl-glycin ist als solches noch nicht genauer charakterisiert, dagegen zeigen die Esterchlorhydrate der beiden entstehenden Dipeptide ein verschiedenes Verhalten und vor allem die Chloroplatinate dieser Verbindungen. Das Chloroplatinat des l-Tyrosyl-glycinesters: $C_{26}H_{38}O_8N_4PtCl_4$,[3] schmilzt unscharf unter starker Zersetzung und Schwarzfärbung gegen 224—227° und bildet blaß-

---

1) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. II. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 37, S. 2486, 1904.

2) *Emil Abderhalden* u. *Berthold Oppler*, Ueber das Verhalten einiger Polypeptide gegen Blut-Plasma und -Serum vom Pferde. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 53, S. 294, 1907.

3) *Emil Fischer* u. *W. Schrauth*, Aufspaltung von Diketopiperazinen und Dipeptide des Tyrosins. Liebig's Annalen, Bd. 354, S. 21, 1907.

gelbe kleine Kriställchen, die sich unter dem Mikroskop als moosähnliche Aggregate darstellen. Die entsprechende Verbindung des Glycyl-l-tyrosinesters[1]) kristallisiert in mikroskopischen, häufig sechsseitigen Platten, die vielfach zu kugeligen Aggregaten verwachsen sind. Sie sind in Wasser viel löslicher als das entsprechende Salz der isomeren Verbindung.

Glycyl-3,5-dijod-l-tyrosin:[2])

$$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH\langle \begin{matrix} COOH \\ CH_2 \cdot C_6H_2(J_2)OH \end{matrix} .$$

F. gegen 232° unter Aufschäumen. Rhombische Nadeln. Unlöslich in den indifferenten Lösungsmitteln, leicht löslich in Eisessig, in verdünnten Alkalien und Säuren. $[\alpha]_D^{20°} = +52{,}7°$ in 25 proz., wässerigem Ammoniak.

Derivate: Glycyl-3,5-dijod-l-tyrosinmethylesterchlorhydrat:[2])

$$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH\langle \begin{matrix} COOCH_3 \cdot HCl \\ CH_2 \cdot C_6H_2(J_2)OH \end{matrix} .$$

Feine Nädelchen aus Methylalkohol mit Aether gefällt. Löslich in Wasser und Alkohol. Beim Erhitzen im Kapillarröhrchen gegen 166,5° beginnende Bräunung und gegen 185° Zersetzung unter lebhaftem Aufschäumen.

Glycyl-3,5-dijod-l-tyrosinmethylester. Leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Aether, Aceton, Benzol. F. gegen 130° unter Zersetzung und Aufschäumen. Schon bei 85,5° Sintern und gegen 156,5° Braunfärbung.

d-Alanyl-l-tyrosin.

$$CH_3 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH(COOH)CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot OH.[3])$$

Aus warmem Wasser kristallisiert es in prachtvollen, großen, sechsseitigen Tafeln des hexagonalen Systems. Es ist leicht löslich in heißem Wasser, schwerer in kaltem. — In Methylalkohol, in absolutem Alkohol, Aether und Petroläther ist es unlöslich. Beim raschen Erhitzen des Dipeptids im Kapillarröhrchen beginnt es gegen 202,3° (korr.) aufzuschäumen. Es hat keinen konstanten Schmelzpunkt. Erhitzt man weiter, dann färbt sich der Schaum gegen 252° gelb und gegen 285—286° tritt dann vollständige Zersetzung ein. $[\alpha]_D^{20°} = +43{,}14°$ in wässeriger Lösung. Mit Millon's Reagens färbt sich die Lösung rot. Xanthoproteinreaktion positiv. Biuretreaktion negativ. Mit Phosphorwolframsäure tritt auch in konzentrierter, wässeriger Lösung keine Fällung ein.

---

1) *Emil Fischer* u. *W. Schrauth*, Aufspaltung von Diketopiperazinen und Dipeptide des Tyrosins. Liebig's Annalen, Bd. 354, S. 21, 1907.

2) *Emil Abderhalden* u. *Markus Guggenheim*, Synthese von Polypeptiden. XXIV. Derivate des 3,5-Dijod-l-tyrosins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 41, S. 1237, 1908.

3) *Emil Abderhalden* und *Alfred Hirszowski*, Synthese von Polypeptiden. XXVIII. Derivate des Glykokolls, d-Alanins, l-Leucins und l-Tyrosins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 41, S. 2840, 1908.

d-Alanyl-3,5-dijod-l-tyrosin.

$CH_3 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH(COOH) \cdot CH_2 \cdot C_6H_2J_2 \cdot OH$.[1])

Kristallisiert aus wässerigem Ammoniak in zu Büscheln vereinigten, zugespitzten Blättchen. $[\alpha]_D^{20°} = +62{,}88°$ in 25proz., ammoniakalischer Lösung. Beim Erhitzen färbt sich die Verbindung gegen 188° gelb, bei 205° wird sie braun und gegen 231,5° schmilzt sie unter Zersetzung. Sie ist unlöslich in Wasser, Alkohol, Aceton, Aether, Petroläther, Benzol, Essigester, Chloroform, Methylalkohol, schwer löslich in Natronlauge, löslich in Ammoniak. Mit Millon's Reagens erhält man keine Rotfärbung. Die Xanthoproteinreaktion ist vorhanden. Biuretreaktion negativ.

l-Leucyl-l-tyrosin.[1])

$(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH(COOH) \cdot CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot OH$.

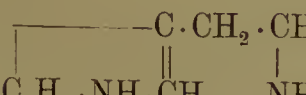
Dieses Dipeptid ist noch nicht in Kristallform, sondern nur als amorphes Pulver erhalten worden. Beim Erhitzen im Kapillarrohr färbt sich das Dipeptid gegen 231° gelb, gegen 256° wird es braun und gegen 268,7—269,7° (korr.) schmilzt es unter Zersetzung. $[\alpha]_D^{20°} = +10{,}37°$ in wässeriger Lösung. Es löst sich in kaltem Wasser ziemlich schwer. In Alkohol ist es so gut wie unlöslich und in Aether ganz unlöslich. Die Millon'sche Reaktion ist positiv, die Xanthoproteinreaktion ebenfalls. Biuretreaktion negativ. Mit Phosphorwolframsäure gibt die wässerige Lösung des Dipeptids einen im Ueberschuß des Fällungsmittels löslichen, amorphen Niederschlag.

l-Tyrosyl-l-tyrosin [2])

ist durch Aufspaltung von l-Tyrosinanhydrid mit Alkali als amorphe Masse erhalten worden.

l-Tyrosinanhydrid,[2]) $C_{18}H_{18}N_2O_4$, ist in Wasser selbst in der Hitze sehr schwer löslich. Das Anhydrid bildet farblose, filzartig angeordnete Nadeln. In heißem Ammoniak und in Eisessig ist es löslich. F. gegen 277—280°. $[\alpha]_D^{20°} = -223{,}5°$ in n-Natronlauge.

Glycyl-l-tryptophan.



$C_6H_4 \cdot NH \cdot CH \quad NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH_2$.[3]) Aus heißem Wasser kristallisiert es in Blättchen, die aus gleichseitig dreieckigen Tafeln bestehen. F. gegen 302°. Es ist in heißem Wasser leicht löslich, in kaltem weniger, in Alkohol ist es unlöslich. Sein Geschmack ist bitter. $[\alpha]_D^{20°} = +21{,}61°$ in n-Salzsäure.

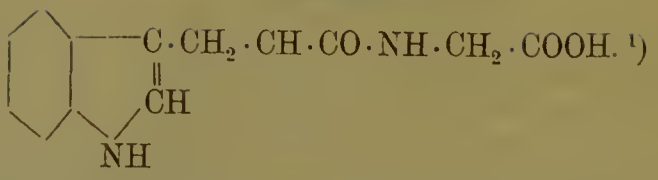
---

1) *Emil Abderhalden* und *Alfred Hirszowski*, Synthese von Polypeptiden. XXVIII. Derivate des Glykokolls, d-Alanins, l-Leucins und l-Tyrosins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **41**, S. 2840, 1908.

2) *Emil Fischer* u. *W. Schrauth*, Aufspaltung von Diketopiperazinen und Dipeptide des Tyrosins. Liebig's Annalen, Bd. **354**, S. 21, 1907.

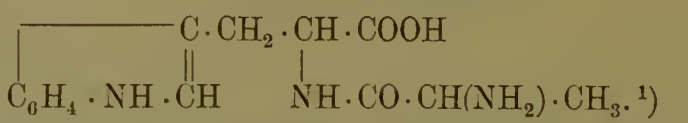
3) *Emil Abderhalden* u. *Martin Kempe*, Synthese von Polypeptiden. XX. Derivate des Tryptophans. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **40**, S. 2737, 1907.

l-Tryptophyl-glycin.



Aus verdünntem Alkohol durch Aether gefällt, bildet das Dipeptid feine mikroskopische Nadeln. Es löst sich sehr leicht in Wasser und verdünntem Alkohol, ziemlich leicht in heißem absolutem Aethyl- und Methylalkohol, schwer in Essigester, Aceton und Aether. F. 180°. $[\alpha]_D^{20°} = +78{,}7°$ in Wasser. Der Geschmack des Dipeptids ist bitter.

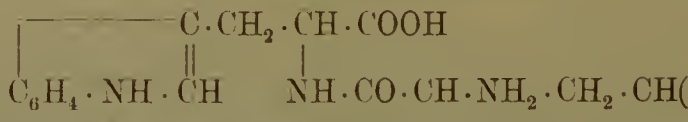
d-Alanyl-l-tryptophan.



Das Dipeptid zeigt keine Neigung zu kristallisieren. Es ist in Wasser leicht löslich. In heißem Alkohol löst es sich mäßig, in kaltem schwer, in verdünntem recht leicht. Es hat keinen Schmelzpunkt. Beim Erhitzen im Kapillarrohr bläht es sich bei 125° stark auf und ist bei 150° in eine schaumige Masse verwandelt. Es hat einen bitteren Geschmack. $[\alpha]_D^{20°} = +18{,}65°$ in wässeriger Lösung.

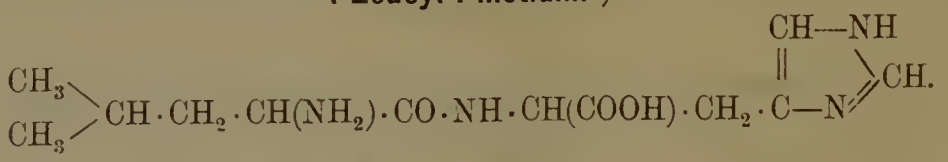
Derivate: Kupfersalz: $C_{14}H_{15}N_3O_3Cu$.[1]) Es kristallisiert aus Wasser in kleinen violetten Prismen. Es ist in Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich.

l-Leucyl-l-tryptophan.



Aus Alkohol erhält man das Dipeptid auf Zusatz von Aether in Form einer flockigen Masse. Sie besteht aus mikroskopisch feinen, haarförmigen, ineinander verfilzten Nadeln. F. 148° unter Aufschäumen, nachdem die Substanz schon bei 130° anfing, zu sintern. Das Dipeptid löst sich leicht in heißem Wasser und feuchtem Alkohol, mäßig in kaltem Wasser und schwer in absolutem Alkohol. Es schmeckt bitter und hat einen säuerlichen Nachgeschmack. $[\alpha]_D^{20°} = +4{,}48°$ in n-Salzsäure.

l-Leucyl-l-histidin.[2])



1) *Emil Abderhalden* u. *Martin Kempe*, Synthese von Polypeptiden. XX. Derivate des Tryptophans. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. **40**, S. 2737, 1907.

2) *Emil Fischer* und *Cone*, Nach noch nicht veröffentlichten Mitteilungen.

Kristallisiert aus 45 Teilen heißen Wassers. Gegen 178° (korr.) schmilzt das Dipeptid. $[\alpha]_D^{20°} = +32{,}0°$ in wässeriger Lösung. Es ist unlöslich in Alkohol und den meisten organischen Lösungsmitteln. Schwer löslich in kaltem Wasser.

Derivate: Kupfersalz: $C_{12}H_{18}N_4O_3Cu + 4H_2O$. Dargestellt aus Kupfersulfat und dem Natriumsalz des Dipeptides in wässeriger Lösung. Es kristallisiert mit 4 Mol. H_2O und ist in Wasser fast unlöslich. Das wasserfreie Salz ist lila gefärbt.

l-Histidyl-l-histidin.

$C_{12}H_{16}O_3N_6$.[1]) Das freie Dipeptid ist nicht untersucht, wohl aber sein Pikrat $C_{12}H_{16}N_6O_3(C_6H_3N_3O_7)_2$. Es kristallisiert aus Wasser in Form sehr kleiner, zitronengelber Prismen, die meist sternförmig verwachsen sind. Dieses Derivat des Histidyl-histidins ist in warmem Wasser und kochendem Aceton verhältnismäßig leicht löslich, in Alkohol ist es schwer löslich und in Aether und Benzol unlöslich. F. zwischen 165—175°.

l-Histidinanhydrid: $C_{12}H_{14}O_2N_6$.[1]) Das Anhydrid löst sich leicht in heißem Wasser und kristallisiert beim Abkühlen in feinen, weißen, glänzenden Nadeln oder Prismen. Im Kapillarrohr erhitzt, fängt die Substanz gegen 260° an sich dunkel zu färben und schmilzt gegen 340° zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit. In Alkohol ist sie schwer löslich und in Aether, Benzol und Petroläther fast unlöslich. Mit Phosphorwolframsäure gibt die wässerige Lösung einen starken Niederschlag. Die wässerige Lösung des l-Histidinanhydrids reagiert alkalisch und löst Kupferoxyd beim Kochen mit schön blauer Farbe.

Derivate: Pikrat: $C_{12}H_{14}O_2N_6(C_6H_3N_3O_7)_2$.[1]) Kristallisiert aus heißem Wasser beim Abkühlen in zitronengelben, flachen, spießartigen Kristallen, die vielfach sternförmig vereinigt sind. Im Kapillarrohr erhitzt beginnt das Pikrat gegen 235° sich braun zu färben und zersetzt sich unter Aufschäumen gegen 255°. Es ist in kaltem Wasser schwer löslich, in heißem leichter. In Methylalkohol ist es noch schwerer löslich, ebenso in Aethylalkohol; in Essigester, Aceton und Benzol ist es schwer löslich. Verhältnismäßig leicht wird es von Aceton aufgenommen.

Hydrochlorat: Mikroskopisch kleine, dünne, farblose, prismenähnliche Kristalle, die meist sternförmig verwachsen sind. F. unscharf unter Zersetzung gegen 320°.

2. Tripeptide.

Diglycyl-glycin.

$NH_2 \cdot CH_2CO \cdot NHCH_2CO \cdot NHCH_2COOH$.[2]) Aus Wasser durch Alkohol abgeschieden, kristallisiert das Tripeptid in mikroskopisch

---

1) *Emil Fischer* u. *Umetaro Suzuki*, Synthese von Polypeptiden. X. Polypeptide der Diamino- und Oxyaminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 38, S. 4173, 1905.

2) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. I. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 36, S. 2982, 1903.

kleinen Nadeln. F. gegen 240° unter Zersetzung, nachdem die Substanz schon von 215° an sich gelb gefärbt hatte. In heißem Wasser ist die Verbindung leicht löslich, sie kristallisiert jedoch noch aus einer 10proz. Lösung in der Kälte aus. In absolutem Alkohol ist sie unlöslich, ebenso in Aether. Die wässerige Lösung reagiert neutral und schmeckt nicht süß. Sie löst Kupferoxyd beim Kochen mit blauer Farbe. Versetzt man die Lösung des Tripeptids in der für 1 Mol. berechneten Menge Normal-Natronlauge mit Kupfersulfat, so erhält man einen kristallinischen, grünlichen Niederschlag, der selbst in heißem Wasser schwer löslich ist. Das Tripeptid löst sich leicht in Salzsäure. Die nicht zu verdünnte Lösung wird durch Phosphorwolframsäure gefällt. Der Niederschlag ist im Ueberschuß des Fällungsmittels löslich.

Derivate: Diglycyl-glycin-esterchlorhydrat: $C_8H_{15}O_4N_3 \cdot HCl$.[1]) F. unter Braunfärbung bei 214—219°. Es ist in Wasser leicht, in Alkohol aber selbst in der Hitze schwer löslich. Es kristallisiert aus heißem Alkohol in kleinen, anscheinend rechtwinkligen Tafeln.

Glycyl-d-alanyl-glycin.

$NH_2CH_2CO \cdot NHCH(CH_3)CO \cdot NHCH_2COOH$.[2])

Aus Wasser, wie aus verdünntem Alkohol kristallisiert es in äußerst leichten, feinen Nädelchen ohne Kristallwasser. F. beim raschen Erhitzen gegen 245° unter Schwärzung und Zersetzung, nachdem die Substanz schon bei 220° angefangen hatte, sich dunkel zu färben. Aus der siebenfachen Menge siedenden Wassers kristallisiert über die Hälfte beim Stehen auf Eis wieder aus. $[\alpha]_D^{20°} = -64{,}3°$ in 4—5proz. wässeriger Lösung.

d-Alanyl-glycyl-glycin.

$NH_2CH(CH_3)CO \cdot NHCH_2CO \cdot NHCH_2COOH$.

Feine, lange Nädelchen aus der fünffachen Menge heißen Wassers nach Zusatz von Alkohol. Enthält 1 Mol. Kristallwasser. Leichtlöslich in Wasser, unlöslich in absolutem Alkohol. Mit Alkali und Kupfersulfat schwach blauviolette Färbung. F. beim raschen Erhitzen gegen 220° unter starkem Schäumen und unter Schwärzung, nachdem die Substanz schon gegen 206° sich gelb färbte. $[\alpha]_D^{20°} = +31{,}4°$.

Glycyl-l-asparaginyl-l-leucin.

$$\begin{array}{l} NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH\ CH \cdot CO \cdot NH \cdot CH(C_4H_9)COOH\ ^{3)} \\ \qquad\qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\qquad\quad CH_2 \cdot CO \cdot NH_2 \end{array}$$

1) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. I. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 36, S. 2982, 1903.

2) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XXIII. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 41, S. 850, 1908.

3) *Emil Fischer* u. *Ernst Koenigs*, Synthese von Polypeptiden. XVIII. Derivate der Asparaginsäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 2048, 1907.

Kristallisiert aus heißem Wasser in mikroskopisch feinen Nadeln oder Spießen, die meist zu warzenförmigen Aggregaten vereinigt sind. Es löst sich ziemlich schwer in kaltem Wasser. In Alkali und Mineralsäuren ist es leicht löslich. Geschmack nicht charakteristisch. Die alkalische Lösung gibt mit Kupfersalz eine blauviolette Färbung. $[\alpha]_D^{20^\circ} = -46{,}8^\circ$ in n-Salzsäure.

l-Leucyl-glycyl-d-alanin.

$C_4H_9 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NHCH(CH_3) \cdot COOH$.[1]) Aus heißem Wasser kristallisiert das Tripeptid in ganz kleinen, büschelförmig angeordneten Härchen. F. 249° unter Zersetzung, sintert schon bei 238°. Leicht löslich in Wasser, nicht löslich in organischen Lösungsmitteln. Geschmack bitter. $[\alpha]_D^{20^\circ} = +20{,}33^\circ$ in wässeriger Lösung.

l-Leucyl-glycyl-l-leucin.

$C_4H_9CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NHCH(C_4H_9)COOH$.[1]) Kristallisiert aus Wasser in kleinen Prismen. Es löst sich in Wasser schwer. Die alkalische Lösung gibt mit Kupfersalz eine schwache Violettfärbung. $[\alpha]_D^{20^\circ} = -19{,}93^\circ$ in Ammoniak.

d-Alanyl-glycyl-l-tyrosin.

$CH_3CH(NH_2)CO \cdot NHCH_2CO \cdot NH \cdot CH(CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot OH)COOH$.[2])
Amorphes, körniges Pulver. $[\alpha]_D^{20^\circ} = +41{,}9^\circ$ in Wasser. Die Substanz hat keinen Schmelzpunkt. Sie schäumt von etwa 140° auf und wird bei 180° gelb und dann braun. In Wasser löst sie sich spielend. Sie gibt die Millon'sche Probe und die Biuretreaktion. Aus sehr konzentrierter, wässeriger Lösung wird sie bei gewöhnlicher Temperatur durch einen Ueberschuß einer gesättigten Ammonsulfatlösung ölig gefällt. Mit Tannin erhält man auch eine ölige Fällung, die sich im Ueberschuß wieder löst.

Glycyl-d-alanyl-l-tyrosin.[3])

$CH_2(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH(CH_3)CO \cdot NH \cdot CH(COOH) \cdot CH_2 \cdot C_6H_4OH$.

Es ist vorläufig nicht gelungen das Tripeptid in Kristallform zu erhalten. Das amorphe Produkt wird beim Erhitzen im Kapillarrohr gegen 193° gelb, es zersetzt sich unter Schäumen gegen 208° (korr.). $[\alpha]_D^{20^\circ} = -4{,}83^\circ$ in wässeriger Lösung. In Wasser löst es sich ziemlich leicht, während es in Alkohol, Aceton, Essigester, Aether, Petroläther und Chloroform unlöslich ist. Millon'sche Reaktion positiv. Die alkalische

---

1) *Joseph Steingroever*, Synthese einiger Polypeptide mit Beziehung zu dem Isobutyldiketopiperazin. Diss. Berlin. (Chem. Inst. d. Univ.). 1907.

2) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XXI. Derivate des Tyrosins und der Glutaminsäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, Jg. 3704, 1907.

3) *Emil Abderhalden* und *Alfred Hirszowski*, Synthese von Polypeptiden. XXVIII. Derivate des Glykokolls, d-Alanins, l-Leucins und l-Tyrosins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 41, S. 2840, 1908.

Lösung des Tripeptids gibt auf Zusatz einer verdünnten Kupfersulfatlösung eine schöne violettrote Färbung. Mit Phosphorwolframsäure entsteht ein amorpher Niederschlag, der sich im Ueberschuß des Fällungsmittels wieder auflöst. Mit Ammonsulfat keine deutliche Ausflockung.

l-Leucyl-glycyl-l-tryptophan.

Amorphes Pulver. Nicht sehr löslich in heißem Wasser. Unlöslich in Alkohol. F. unter Zersetzung gegen 234°. Die Substanz färbt sich schon vorher gelbbraun. $[\alpha]_D^{20^0} = +32{,}30^0$.

3. Tetrapeptide.

Triglycyl-glycin.

$NH_2 \cdot CH_2CO \cdot NHCH_2CO \cdot NHCH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$.[2]) Farbloses Pulver von kristallisiertem Gefüge. F. gegen 270° unter Dunkelfärbung. Die wässerige Lösung reagiert gegen Lackmus sehr schwach sauer und ist so gut wie geschmacklos. In Wasser löst die Verbindung sich schwer, von heißem Wasser braucht sie ungefähr 4 Teile. In alkalischer Lösung gibt sie mit Kupfersalzen eine ziemlich starke Biuretfärbung.

Derivate: Triglycyl-glycin-äthylesterchlorhydrat: $C_{10}H_{18}O_5N_4 \cdot HCl$.[2]) Feine Kristallblättchen aus Alkohol. F. unter Gasentwicklung und Färbung bei 212—214°.

Triglycyl-glycin-äthylester = Biuretbase (Curtius): $NH_2\,CH_2 \cdot CO \cdot (NH\,CH_2\,CO)_2 \cdot NH\,CH_2\,COOC_2H_5$.[3]) Sie kristallisiert aus Wasser in undeutlich ausgebildeten Täfelchen. Sie sintern bei 218° und zersetzen sich unter Schwärzung gegen 270°. Der Ester löst sich in kaltem Wasser leicht. Die Lösung reagiert alkalisch. In Alkohol löst sich die Biuretbase kaum, ebensowenig in Aether und Benzol. Von heißem Chloroform wird sie aufgenommen.

Triglycyl-glycin-methylesterchlorhydrat: $C_9H_{16}O_5N_4 \cdot HCl$.[4]) Das Salz bildet mikroskopische Blättchen, die beim raschen Erhitzen gegen 198—200° unter Schäumen schmelzen. Der freie Ester kristallisiert aus Methylalkohol in mikroskopisch kleinen, glänzenden Nädelchen oder sehr dünnen, garbenförmig vereinigten Prismen. Im Kapillarrohr erhitzt, fängt die Substanz gegen 200° an, sich gelb zu färben und bei 240° tritt unter Schwarzfärbung Zersetzung ein. Sie löst sich leicht in Wasser mit alkalischer Reaktion. Sie gibt starke Biuretfärbung. In heißem Methylalkohol

---

1) *Emil Abderhalden* u. *Martin Kempe*, Synthese von Polypeptiden. XX. Derivate des Tryptophans. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 2737, 1907.

2) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. II. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 37, S. 2486, 1904.

3) *Th. Curtius*, Ueber die freiwillige Zersetzung des Glykokollesters. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 37, S. 1284, 1904.

4) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XV. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2893, 1906.

löst sich der Ester ziemlich leicht, schwerer in Aethylalkohol und fast gar nicht in Aether.

Benzoyl-triglycyl-glycin: $C_{15}H_{18}O_6N_4$.[1][2] F. 235°. In kaltem Wasser schwer löslich, in heißem leicht.

Triglycyl-glycin-amid: $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot (NH\,CH_2\,CO)_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$.[3] Aus Wasser durch Methylalkohol abgeschieden, bildet es feine Nädelchen, die meist büschel- oder pinselförmig vereinigt sind. Die Substanz hat keinen bestimmten Schmelzpunkt. Sie beginnt beim Erhitzen im Kapillarrohr gegen 225° zu sintern und sich dunkel zu färben. Das Amid löst sich in Wasser mit stark alkalischer Reaktion, dagegen schwer in trockenem Methylalkohol und noch schwerer in Aethylalkohol und Aether. In sehr wenig wässerig verdünnter Salzsäure oder Salpetersäure löst sich das Amid in gelinder Wärme. In der Kälte kristallisieren die Salze aus. Schwerer löslich ist das Pikrat. Es kristallisirt aus der heißen, wässerigen Lösung beim langsamen Erkalten in schönen, glänzenden, orangeroten Blättchen, die unter dem Mikroskop wie Rhomben aussehen. Sie schmelzen nach vorherigem Sintern gegen 240° unter Schwärzung und Aufschäumen. In ziemlich konzentrierter, wässeriger Lösung wird das Amid auch bei Gegenwart von Schwefelsäure durch Phosphorwolframsäure amorph gefällt. In verdünnter Lösung tritt keine Fällung ein. Das Amid zeigt stark die Biuretreaktion. Kupferoxyd wird mit blauvioletter Farbe gelöst.

d-Alanyl-diglycyl-glycin.[4]

$CH_3 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot (NH \cdot CH_2 \cdot CO)_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$.

Das Tetrapeptid kristallisiert aus Wasser nach Zusatz von Alkohol in feinen Nadeln. $[\alpha]_D^{20°} = +26{,}99°$ in wässeriger Lösung. Das Tetrapeptid färbt sich beim Erhitzen im Kapillarröhrchen gegen 225° (korr. 229,3°) gelb, gegen 233° (korr. 237,3°) wird es braun und gegen 249—250° (korr. 253,7°) tritt dann totale Zersetzung ein. Es löst sich ziemlich leicht in Wasser, in Alkohol, Aceton und Essigester ist es sehr schwer löslich. Seine wässerige Lösung färbt sich nach Zusatz von Alkali und wenig verdünnter Kupfersulfatlösung schön rosarot. Die konzentrierte wässerige Lösung fällt mit Phosphorwolframsäure; schon in einem geringen Ueberschuß des Fällungsmittels löst sich der amorphe Niederschlag auf.

l-Leucyl-diglycyl-gylcin.

$C_4H_9 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot (NHCH_2CO)_2 \cdot NHCH_2COOH$.[5] Mikroskopisch feine Nädelchen beim Fällen aus der wässerigen Lösung mit

---

1) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. II. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 37, S. 2486, 1904.

2) Vgl. auch *Th. Curtius*, Synthetische Versuche mit Hippurazid. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 35, S. 3226, 1902.

3) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XXI. Derivate des Tyrosins und der Glutaminsäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3704, 1907.

4) *Emil Abderhalden* und *Alfred Hirszowski*, Synthese von Polypeptiden. XXVIII. Derivate des Glykokolls, d-Alanins, l-Leucins und l-Tyrosins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 41, S. 2840, 1908.

5) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XV. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2893, 1906.

Alkohol. Beim langsamen Erkalten bilden sich große, vielfach zu Sternen angeordnete, glänzende Kristalle, die meist prismatischen Typus haben. Im Kapillarrohr erhitzt, färbt sich die Substanz gegen 220° gelb und schmilzt gegen 232° unter partieller Zersetzung zu einer rotbraunen Flüssigkeit. In Wasser ist das Tetrapeptid in der Kälte schwer löslich, in Alkohol so gut wie unlöslich. Die alkalische Lösung gibt schöne Biuretfärbung mit Kupfersalz. $[\alpha]_D^{20°} = +45{,}85°$ in wässeriger Lösung.

Diglycyl-cystin.

$$\begin{array}{llll} CH_2CO\cdot NH & CH\,CH_2S\cdot S\cdot CH_2\cdot & CH\,NH\cdot & COCH_2. \\ | & | & | & | \\ NH_2 & COOH & COOH & NH_2 \end{array}$$ [1])

Farbloses Pulver. In Wasser leicht, in Alkohol, Aether, Chloroform, Petroläther, Benzol, Aceton, Essigester schwer löslich. Es reagiert auf Lackmus sauer und hat keinen konstanten Schmelzpunkt. Löst Kupferoxyd beim Kochen in wässeriger Lösung mit blauer Farbe.

Glycyl-d-alanyl-glycyl-l-tyrosin.

$NH_2CH_2CO\cdot NHCH(CH_3)CO\cdot NHCH_2CO\cdot NHCH(CH_2\cdot C_6H_4OH)COOH.$ [2])

Das Produkt ist bis jetzt nicht kristallisiert erhalten worden. F. gegen 229° unter Gasentwicklung und Schwärzung, nachdem es schon von 200° an sich gelb gefärbt hatte. Mit Alkali und Kupfersalz gibt das Tetrapeptid Biuretfärbung. Die Millon'sche Reaktion ist sehr ausgesprochen. Durch Phosphorwolframsäure wird das Tetrapeptid auch bei Anwesenheit von Salzsäure oder Schwefelsäure gefällt. Im Ueberschuß des Fällungsmittels löst sich der Niederschlag wieder auf. Tannin bewirkt in nicht zu verdünnter wässeriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur eine Fällung, die im Ueberschuß des Fällungsmittels sich wieder löst. Beim Abkühlen in Eis tritt wieder Abscheidung ein. Durch Ammonsulfat wird das Tetrapeptid schwer ausgesalzen. Versetzt man die ziemlich konzentrierte, wässerige Lösung mit einer bei Zimmertemperatur gesättigten Lösung von Ammoniumsulfat, so findet in der Regel erst beim Abkühlen in Eiswasser eine Abscheidung statt.

Das synthetische Tetrapeptid, das dieselben Bausteine enthält, wie das ihm isomere, durch partielle Hydrolyse aus Seide erhaltene, zeigt somit gegen Ammonsulfat ein anderes Verhalten. Das durch Abbau gewonnene Tetrapeptid ließ sich mit Ammonsulfat leicht aussalzen. Es ist leicht möglich, daß die Stellung des Tyrosins bei beiden Tetrapeptiden eine verschiedene ist. Unter der Voraussetzung, daß bei der partiellen Hydrolyse des Tetrapeptids aus Seidenfibroin nur die beiden einmal Glycin + d-Alanin und ferner l-Tyrosin + Glycin enthaltenden Dipeptide entstanden sind, bleiben noch 8 isomere Tetrapeptide übrig, die alle 2 Glykokoll, 1 d-Alanin und 1 l-Tyrosin enthalten. Jedenfalls ist das erste dieser 8 möglichen Tetrapeptide,

1) *Emil Fischer* u. *Umetaro Suzuki*, Synthese von Polypeptiden. VII. Derivate des Cystins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 37, S. 4575, 1904.

2) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XXIII. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 41, S. 850, 1908.

dessen Eigenschaften eben geschildert worden sind, nicht identisch mit dem durch partielle Hydrolyse aus Seidenfibroin erhaltenen Produkt.

Erwähnt sei noch, daß nach Zusatz von Pankreassaft zu der wässerigen Lösung des synthetischen Tetrapeptids rasch Tyrosin abgespalten wird und zur Abscheidung gelangt. $[\alpha]_D^{20°} = +4{,}0°$ in wässeriger Lösung.

4. Pentapeptide.

Tetraglycyl-glycin.

$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$.[1]) Farbloses, lockeres Pulver ohne deutliche Kristallstruktur. Die Verbindung bräunt sich gegen 246° und zersetzt sich bei höherer Temperatur ohne zu schmelzen. Mit Alkali und Kupfersalz gibt sie eine starke Biuretfärbung. Sie ist weniger löslich in Wasser als das Triglycyl-glycin. In Alkohol und Aether ist sie so gut wie unlöslich. In Alkali und Mineralsäuren löst sie sich.

l-Leucyl-triglycyl-l-leucin.

$C_4H_9 \cdot CH(NH_2)CO \cdot (NH\,CH_2CO)_3 \cdot NH\,CH(C_4\,H_9)\,COOH$.[2]) Nicht in Kristallform erhalten. Das Produkt hat keinen Schmelzpunkt. Es beginnt bei 213° sich gelb zu färben, sintert bei weiterem Erhitzen und zersetzt sich dann unter Gasentwicklung und Aufschäumen bei 229°. In Wasser löst sich das Pentapeptid schwer. Die wässerige Lösung reagiert schwach sauer gegen Lackmus und schmeckt bitter. Mit Alkali und Kupfersulfat gibt die wässerige Lösung eine schöne Rosafärbung. $[\alpha]_D^{20°} = +21{,}27°$ in Wasser.

l-Leucyl-triglycyl-l-tyrosin.

$C_4H_9 \cdot CH(NH_2)CO \cdot (NHCH_2CO)_3 \cdot NHCH(CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot OH)COOH$.[3]) Es löst sich in Wasser sehr leicht und wird daraus durch Alkohol in farblosen, amorphen Flocken gefällt. Gegen 160° beginnt die Substanz zu schäumen, gegen 180° wird sie gelb und bei höherer Temperatur zersetzt sie sich schließlich ganz. $[\alpha]_D^{20°} = +36{,}5°$ in Wasser. Geschmack bitter. Die wässerige Lösung reagiert sauer auf Lackmus, gibt starke Biuretreaktion und die Millon'sche Probe.

Aus der wässerigen Lösung wird das Pentapeptid durch eine gesättigte Ammonsulfatlösung gefällt. Bei niederer Temperatur fällt es in dicken amorphen Flocken. Die mit Essig- oder Salpetersäure versetzte, nicht zu verdünnte wässerige Lösung gibt auch mit einer gesättigten Kochsalzlösung einen Niederschlag. Mit Tannin erhält man eine dicke Fällung und ebenso mit Phosphorwolframsäure, auch bei Gegenwart von Schwefelsäure.

---

1) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. II. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 37, S. 2486, 1904.

2) *Joseph Steingroever*, Synthese einiger Polypeptide mit Beziehung zu dem Isobutyldiketopiperazin. Diss. Berlin. (Chem. Inst. d. Univ.). 1907.

3) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XXI. Derivate des Tyrosins und der Glutaminsäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3704, 1907.

5. Hexapeptide.

Pentaglycyl-glycin.

$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot (NH\,CH_2CO)_4 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$.[1]) Körniges, weißes Pulver. Kein Schmelzpunkt. Gegen 256° fängt die Substanz an braun zu werden und bei höherer Temperatur zersetzt sie sich, ohne zu schmelzen. Unlöslich in Alkohol und in Wasser schwer löslich. In verdünnten Alkalien ist sie leicht löslich und gibt mit Kupfersalzen Biuretfärbung. In sehr verdünnten Mineralsäuren löst sie sich besonders bei gelindem Erwärmen leicht. Das Nitrat $C_{12}H_{20}O_7N_6 \cdot HNO_3$ kristallisiert in kleinen Nädelchen. F. 240° unter Gasentwicklung.

6. Octapeptide.

l-Leucyl-hexaglycyl-glycin.

$NH_2CH(C_4H_9)CO \cdot (NHCH_2CO)_6 \cdot NHCH_2COOH$.[1]) Nicht deutlich kristallisiert. Das Octapeptid hat keinen Schmelzpunkt. Es wird beim raschen Erhitzen im Kapillarrohr gegen 200° gelb, gegen 250° braun und zersetzt sich gegen 300° völlig. Die Salze mit Salzsäure, Schwefel- und Salpetersäure sind in kaltem Wasser schwer löslich und besitzen kristallinisches Gefüge. In verdünntem Alkali löst sich das Octapeptid leicht, in Ammoniak erst beim Erwärmen. Beim Kochen der wässerigen Lösung mit Kupferoxyd entsteht ein sehr schwer lösliches Kupfersalz. $[\alpha]_D^{20°} = +6{,}34$ in $^1/_2$ n-Natronlauge.

7. Decapeptide.

l-Leucyl-octaglycyl-glycin.

$CH_2CH(C_4H_9)CO(NHCH_2CO)_8 \cdot NHCH_2COOH$.[2]) Die Substanz hat keinen Schmelzpunkt. Sie färbt sich gegen 260° braun und wird gegen 300° langsam ganz schwarz. Sie löst sich schwer in Wasser, ziemlich leicht in Natronlauge, Soda und Ammoniak beim Erwärmen. Durch Essigsäure wird sie aus diesen Lösungen körnig gefällt. In verdünnter Salzsäure ist sie in der Kälte recht schwer löslich, in konzentrierter Salzsäure löst sie sich leicht und wird daraus durch Wasser als Hydrochlorat gefällt. Die alkalische Lösung gibt schöne Biuretfärbung.

8. Tetradecapeptide.

l-Leucyl-triglycyl-l-leucyl-octaglycyl-glycin.

$NH_2CH(C_4H_9)CO \cdot (NHCH_2CO)_3 \cdot NHCH(C_4H_9)CO \cdot (NHCH_2CO)_8 \cdot NHCH_2COOH$.[2]) Dieses Polypeptid löst sich in heißem Wasser nicht ganz klar, und die filtrierte Lösung zeigt nach längerem Stehen

---

1) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XIV. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 453, 1906.

2) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XVII. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 1754, 1907.

schwache Opalescenz. Auf Zusatz von gesättigter Ammonsulfatlösung scheidet sich bald ein flockiger Niederschlag ab. Von Tannin wird die kalte, wässerige Lösung sofort gefällt, der Niederschlag löst sich in der Wärme.

Das Polypeptid löst sich in sehr verdünnten Alkalien schon bei gelinder Erwärmung und ebenso in warmen verdünnten Mineralsäuren. Bei genügender Konzentration erfolgt in der Kälte Abscheidung des Salzes. Das Nitrat fällt grobkörnig aus. Die alkalische Lösung gibt mit Kupfersulfat eine intensive kirschrote Biuretfärbung. Die schwefelsaure Lösung fällt noch in großer Verdünnung mit Phosphorwolframsäure. Beim längeren Kochen der wässerigen Lösung mit Kupferoxyd tritt schwache Blaufärbung auf. Molekulargewicht 929,1.

9. Octadecapeptide.

l-Leucyl-triglycyl-l-leucyl-triglycyl-l-leucyl-octaglycyl-glycin.

$NH_2CH(C_4H_9)CO \cdot (NHCH_2CO)_3 \cdot NHCH(C_4H_9)CO \cdot (NHCH_2CO)_3 \cdot NHCH(C_4H_9)CO \cdot (NHCH_2CO)_8 \cdot NHCH_2COOH$. [1])

In 100 Teilen kochenden Wassers löst sich das Polypeptid zum größten Teil auf. Beim Abkühlen trübt sich die Lösung etwas. Sie schäumt selbst in großer Verdünnung. Mit Ammonsulfatlösung tritt Fällung ein. Die schwefelsaure Lösung fällt mit Phosphorwolframsäure. In der Hitze löst sich der Niederschlag und fällt beim Erkalten wieder aus. Ebenso verhält sich die wässerige und schwefelsaure Lösung gegen Tanninlösung. Beim Kochen mit Kupferoxyd tritt erst nach längerer Zeit eine ganz schwache Blaufärbung auf. In konzentrierten Mineralsäuren löst sich das Polypeptid. Durch Zusatz von Wasser tritt Fällung ein. Von Quecksilberchlorid und von saurer Quecksilberoxydulnitratlösung wird die wässerige Lösung nicht gefällt.

Molekulargewicht 1213,3.

Ein Blick auf die vorliegende Uebersicht der bis jetzt synthetisch dargestellten Polypeptide, an deren Aufbau die bei der totalen Hydrolyse der Proteine erhaltenen Aminosäuren beteiligt sind, zeigt ohne weiteres, daß manche derselben Eigenschaften zeigen, wie sie den Peptonen zukommen, ja einzelne, wie die l-Tyrosin enthaltenden Tri- und Pentapeptide, ähneln in ihrem Verhalten den sog. Albumosen ganz außerordentlich. Schon diese letzteren Beobachtungen machen es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß die bisherige Annahme, daß diejenigen Abbauprodukte, welche die Eigenschaften der Albumosen zeigen, sehr kompliziert zusammengesetzt sind und ein hohes Molekulargewicht besitzen, in dieser generellen Form nicht haltbar ist. Man darf nach dieser Erkenntnis die Albumosen und Peptone sich nicht mehr als Produkte einer verschieden weit vorgeschrittenen Hydrolyse gegenüberstellen. Man wird jetzt damit rechnen müssen,

1) *Emil Fischer*, Synthese von Polypeptiden. XVII. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 1754, 1907.

daß die sog. Albumosenreaktionen abhängig sind von der Art der am Aufbau der einzelnen Abbaustufen beteiligten Aminosäuren. Es kann ein einfach gebautes Abbauprodukt mit Ammonsulfat fällbar sein, wenn es z. B. l-Tyrosin enthält, während ein viel komplizierter gebautes Spaltprodukt keinen „Albumosencharakter" zeigt, weil ihm eben bestimmte Aminosäuren fehlen. In diesem Sinne wird der Ausdruck Albumosen nicht mehr in so scharfem Gegensatz zu den Peptonen gestellt werden dürfen und am besten wird der Name Albumosen überhaupt fallen und vorläufig zu ersetzen sein durch den Ausdruck „durch Ammonsulfat etc. fällbare Peptone".

Was nun die Stellung der synthetischen Polypeptide zu den Peptonen anbetrifft, so muß hervorgehoben werden, daß mit dem Namen „Peptone" bisher keine chemischen Individuen bezeichnet worden sind, sondern stets nur Gemische der verschiedenartigsten Abbauprodukte, wie sie namentlich bei der Hydrolyse von Proteinen durch proteolytische Fermente entstehen. Ein direkter Vergleich der „Peptone" mit den nach jeder Richtung wohl definierten, einheitlichen Polypeptiden ist deshalb ausgeschlossen. Die Polypeptide sind in diesem Sinne sicher keine Peptone. Das Problem der Bearbeitung der Peptone ist vielmehr so zu fassen, daß versucht werden muß, aus ihnen bestimmte Verbindungen zu isolieren, die sich chemisch genau definieren lassen. Dieses Problem ist in neuerer Zeit in Angriff genommen worden. Grundlegend für diese Untersuchungen waren die Erfahrungen, die an den künstlichen Polypeptiden gemacht worden sind. Die Hoffnung, die Emil Fischer bei der Inangriffnahme der Synthese derartiger Verbindungen leitete, durch das Studium einer möglichst großen Zahl von Kombinationen verschiedenartiger Aminosäuren Methoden zu finden, um aus dem komplizierten Gemisch der Abbauprodukte einer partiellen Hydrolyse von Proteinen analoge Verbindungen abzuscheiden, hat sich in vollem Umfange erfüllt. Es ist geglückt, eine größere Anzahl von Polypeptiden bei der partiellen Hydrolyse von Proteinen zu isolieren, und, was das Wesentlichste bei diesen ganzen Untersuchungen ist, sie mit den entsprechenden synthetisch dargestellten Polypeptiden nach jeder Richtung hin zu identifizieren. Nach dem jetzigen Stande der Polypeptidforschung wird man nur dann von dem Befund eines Polypeptids im allgemeinen und eines bestimmten Polypeptids im speziellen sprechen dürfen, wenn das isolierte Produkt völlig identifiziert ist. Dem Usus, alles das, was eine Zwischenstellung zwischen Eiweiß und den Aminosäuren einnimmt, kurzer Hand als Polypeptid zu bezeichnen, muß entgegengetreten werden, weil dadurch die Grenzen zwischen der exakten Forschung und der auf bloße Analogien und Vermutungen sich stützenden verwischt werden. Selbstverständlich genügt der Befund bestimmter Aminosäuren bei der Hydrolyse komplizierter gebauter Produkte durchaus nicht zur Identifizierung und begründet die Annahme, daß ein Polypeptid vorgelegen hat, nicht im geringsten. Wir würden unseren Kenntnissen vorgreifen, wenn wir ohne weiteres die „Peptone" als ein Gemisch der verschiedenartigsten Polypeptide bezeichnen würden. Die Möglichkeit, daß im Eiweiß und damit auch unter den Verbindungen, die das Gemisch „Pepton" ausmachen, noch andere Bindungen als die besprochenen vorhanden sind, ist nicht ausgeschlossen, wie auch Emil Fischer ausdrücklich hervorgehoben hat.

C. Isolierung von Polypeptiden unter den Abbauprodukten der Proteine.

Die zur Isolierung von Polypeptiden unter den Abbauprodukten der Proteine[1][2][3] angewandten Methoden waren dreierlei Art. Die eine stützt sich auf die Eigenschaft der Ester der Dipeptide, namentlich der aus den einfachen Aminosäuren aufgebauten, leicht in das 2,5-Diketopiperazin überzugehen. Eine zweite Methode beruht auf der Darstellung schwer löslicher Derivate von Polypeptiden, wie z. B. der β-Naphtalinsulfoverbindung und ein dritter Weg ist die direkte Isolierung der Polypeptide selbst.

Die Isolierung von Dipeptiden mit Hilfe ihrer Ester und den aus ihnen darstellbaren Anhydriden war bis jetzt am erfolgreichsten. Der Gang einer derartigen Untersuchung ist folgender. Der zu untersuchende Eiweißkörper wird nicht mit Säuren gekocht, sondern mit diesen bei Zimmertemperatur oder höchstens bei 37° aufbewahrt. Zur Hydrolyse werden rauchende Salzsäure vom spez. Gew. 1,19 und 70prozentige Schwefelsäure benutzt. Die Dauer der Einwirkung dieser Säuren ist je nach dem gewählten Protein eine ganz verschiedene. Es muß in jedem Einzelfalle durch einen direkten Versuch ausprobiert werden, welches die besten Versuchsbedingungen sind, da auf diesem Gebiete jede Erfahrung fehlt. Nach den gemachten Beobachtungen wird man die Dauer der Einwirkung der gewählten Säure, deren Konzentration und die Temperatur, bei der die Hydrolyse vor sich gehen soll, bestimmen. So wurde z. B. gefunden, daß beim Seidenfibroïn fünftägiges Stehen mit der sechsfachen Menge 70prozentiger Schwefelsäure bei 18° eine gute Ausbeute an Dipeptiden liefert. Wählt man andere Versuchsbedingungen, dann erhält man entweder wenig Dipeptide und viel komplizierter gebaute Produkte oder umgekehrt viele Aminosäuren, wenn die Hydrolyse eine vollständigere ist. Hat man zur Hydrolyse Schwefelsäure gewählt, so wird diese quantitativ mit Baryt gefällt. Ist die Hydrolyse durch Salzsäure herbeigeführt worden, so wird ihre Hauptmenge mit Kupferoxydul entfernt. Es lohnt sich in beiden Fällen, das ganze Gemisch von Spaltungsprodukten mit Phosphorwolframsäure zu fällen und das Filtrat des Niederschlages für sich zu untersuchen. Es gelingt so bis zu einem gewissen Grade die komplizierteren Produkte von den einfacheren zu trennen. Die Verarbeitung erfolgt genau so, wie es früher geschildert worden ist, d. h. der Phosphorwolframsäureniederschlag wird mit Baryt zerlegt und aus dem Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung der Ueberschuß des Fällungsmittels mit Baryt, und dessen Ueberschuß mit Schwefelsäure genau entfernt. Zur weiteren Trennung der Abbauprodukte wird die Estermethode angewandt, und zwar erfolgt die Veresterung in genau derselben Weise, wie sie bei der Isolierung der Aminosäuren geschildert worden ist, mit der Ausnahme, daß hier die gasförmige, trockene

1) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung eines Dipeptids bei der Hydrolyse des Seidenfibroins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 752, 1906.
2) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung von Dipeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2315, 1906.
3) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung von Polypeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3544, 1907.

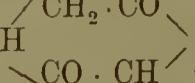
Salzsäure unter Kühlung eingeleitet wird. Mit ganz besonders großer Sorgfalt wird jede höhere Temperatur auch beim Eindampfen der alkoholischen, die Esterchlorhydrate der Abbauprodukte enthaltenden Lösung ausgeschlossen. Das Verdampfen erfolgt bei 10—15 mm Druck und einer 40° nicht übersteigenden Temperatur des Wasserbades, aus dem destilliert wird. Die Veresterung wird wiederholt, und schließlich werden die Ester mit der auf den Chlorgehalt berechneten Menge Natrium, gelöst in Alkohol, in Freiheit gesetzt, und die Ester destilliert und zwar bis 100° des Wasserbades. Es gehen hierbei die Ester der Monoaminosäuren über, während die Ester der komplizierteren Spaltprodukte und vor allem auch die Dipeptidester nicht destillieren. Um noch die erst bei höherer Temperatur siedenden Aminosäureester zu entfernen, wird der Destillationsrückstand mit trockenem Aether ausgeschüttelt, und dann der ungelöste Rückstand in Alkohol gelöst. Beim Stehen scheiden sich bald aus dem Alkohol Substanzen ab, zum Teil in kristallisiertem Zustand, zum Teil als amorphe Massen. Es sind dies die Anhydride, die sich aus den Dipeptidestern bilden. Ihre Entstehung kann durch Erwärmen der Lösung und vor allem durch Einleiten von Ammoniak beschleunigt werden. Im allgemeinen empfiehlt es sich, die Anhydride durch einfaches Stehenlassen zur Abscheidung zu bringen.

Auf diesem Wege gelingt es, die einfachen Aminosäuren, die Dipeptide und die komplizierter gebauten Produkte zu trennen. Durch eingehende Kontrollversuche wurde die Bildung der beobachteten Anhydride aus den Aminosäureestern ausgeschlossen. Sie stammen unzweifelhaft von im Hydrolysat vorhandenen Dipeptiden.

Die eben geschilderte Methode zum Nachweis von Polypeptiden hat zwei Nachteile. Einmal ist sie nur auf Dipeptide anwendbar, und dann ergibt sie nicht, welches Dipeptid in Wirklichkeit bei der Hydrolyse entstanden ist. Wird z. B. Glycyl-d-alaninanhydrid isoliert, so bleibt die Frage offen, ob dieses aus Glycyl-d-alanin oder aus d-Alanyl-glycin entstanden ist. Es läßt sich in diesem Falle nur aussagen, daß ein aus Glykokoll und d-Alanin bestehendes Dipeptid aufgefunden worden ist.

Mit Hilfe dieser Methode sind von Emil Fischer und Emil Abderhalden [1] [2] [3] die folgenden Dipeptide aufgefunden worden:

1. Bei der partiellen Hydrolyse der Seide:

Glycyl-d-alaninanhydrid:  [1] Dieses Anhydrid zeigt alle Eigenschaften des synthetisch gewonnenen Glycyl-d-alaninanhydrids. Nur sein Drehungsvermögen war etwas geringer. Es ist dies nicht auffallend, weil bei der ganzen Art der Darstellung eine partielle Racemisierung unvermeidlich ist. Aus heißem Alkohol kristallisiert das Produkt in feinen Nädelchen. F. zwischen 240—243° unter geringer Zersetzung und teilweiser Sublimation, nachdem die

---

1) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung eines Dipeptids bei der Hydrolyse des Seidenfibroins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 752, 1906.

2) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung von Dipeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2315, 1906.

3) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung von Polypeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3544, 1907.

Substanz schon bei 235° angefangen hat, braun zu werden. $[\alpha]_D^{20°} = -3{,}9°$ in Wasser. Ein anderes Präparat zeigte $[\alpha]_D^{20°} = -4{,}7°$. Bei der totalen Hydrolyse wurden d-Alanin und Glykokoll erhalten.

Dieses Anhydrid wurde sowohl bei der Hydrolyse mit rauchender Salzsäure als auch beim Abbau mit 70proz. Schwefelsäure in guter Ausbeute erhalten.

Glycyl-l-tyrosinanhydrid: $C_{11}H_{12}N_2O_3$ [1] [2]). Auch dieses Anhydrid wurde mit dem entsprechenden synthetischen Produkte identifiziert und durch die totale Hydrolyse in seiner Zusammensetzung aufgeklärt. Aus heißem Wasser kristallisiert das Anhydrid in schönen, farblosen, meist stern- oder kugelförmig vereinigten Nadeln. F. nicht ganz scharf, zwischen 278—283°. $[\alpha]_D^{20°} = +123{,}3°$ in wässerigem Ammoniak. Das Produkt gibt Millon's Probe.

2. Bei der partiellen Hydrolyse von Elastin (aus dem Ligamentum nuchae des Ochsen) wurden isoliert:

Glycyl-l-leucinanhydrid: $C_8H_{14}O_2N_2$. [2]) Dieses Produkt zeigt auffallend wenig Neigung zu kristallisieren. Erst nach vielem Umlösen aus heißem Aceton oder Alkohol wurde ein Filz mikroskopisch feiner, biegsamer Nädelchen erhalten. Es ist von Interesse, daß das synthetische Glycyl-l-leucinanhydrid ein ganz ähnliches Verhalten zeigt. F. gegen 253°. $[\alpha]_D^{20°} = +29{,}2°$ in Wasser. Bei der totalen Hydrolyse wurden l-Leucin und Glykokoll erhalten.

l-Leucyl-d-alaninanhydrid: $C_9H_{16}N_2O_2$. [3]) Es gelang nicht, diese Verbindung in deutlich kristallisierter Form zu erhalten. Sie zeigt aus heißem Wasser umgelöst unter dem Mikroskop die Struktur einer fein verfilzten Masse, die wahrscheinlich aus äußerst dünnen Nädelchen besteht. Bei der totalen Hydrolyse wurden l-Leucin und d-Alanin erhalten. F. gegen 248°. $[\alpha]_D^{20°} = +25{,}9°$ in Eisessig. Die geringe Neigung des Anhydrids zu kristallisieren ist auffallend. Das synthetisch dargestellte l-Leucyl-d-alaninhydrid kristallisiert leicht und ist im Wasser schwerer löslich als das auf analytischem Wege gewonnene. Im übrigen zeigen beide Verbindungen gleiche Eigenschaften. Es ist möglich, daß die Schwierigkeit, das durch Abbau gewonnene Produkt zu kristallisieren, an einer geringen Verunreinigung liegt. Es ist vor allem die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß in geringen Mengen d-Isoleucyl-d-alanin anwesend sein könnte. Es ist aber auch denkbar, daß feine Isomerien vorliegen, die dieses verschiedenartige Verhalten erklären. Durch wiederholtes Verdampfen der Lösung von auf analytischem Wege gewonnenem l-Leucyl-d-alanin-anhydrid stieg die Neigung zu kristallisieren. Durch Sublimation lassen sich lange Nadeln erhalten.

Weiterhin sind folgende Anhydride aus **Elastin** gewonnen worden:

Glycyl-d-valinanhydrid [3]) und ein weiteres, das bei der totalen Hydrolyse d-Alanin und l-Prolin [3]) lieferte. Diese beiden Anhydride sind bis jetzt noch nicht mit den entsprechenden

---

1) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung eines Dipeptids bei der Hydrolyse des Seidenfibroins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 752, 1906.

2) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung von Dipeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2315, 1906.

3) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung von Polypeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3544, 1907.

synthetischen Produkten eingehend verglichen worden. Es gilt dies besonders von dem zuletzt genannten Anhydrid. Das Glycyl-d-valinanhydrid, $C_7H_{12}N_2O_2$, konnte wenigstens nach dem Schmelzpunkt, den Löslichkeitsverhältnissen und nach seiner Zusammensetzung vollständig mit dem synthetischen Glycyl-d-valinanhydrid identifiziert werden. Es fehlt nur noch die Vergleichung des optischen Verhaltens beider Produkte.

An diesem letzteren Anhydrid wurde eine eigenartige Beobachtung gemacht, für die eine bestimmte Erklärung vorläufig nicht zu geben ist. Das besprochene Anhydrid kommt nämlich aus Lösungsmitteln stets als Gallerte heraus. Unter dem Mikroskope ist eine kristallinische Struktur nicht zu erkennen, sie ist höchstens angedeutet. Wird nun dieses wohl als amorph anzusprechende Produkt sublimiert, so kristallisiert es. Werden die so gewonnenen Kristalle wieder in einem Lösungsmittel aufgenommen, so scheidet sich das Anhydrid wiederum als Gallerte aus; in keinem Falle war es möglich, aus irgend einem Lösungsmittel Kristalle zu erhalten. Es ist möglich, daß geringe Verunreinigungen Schuld an diesem eigenartigen Verhalten tragen, es ist jedoch auch denkbar, daß leicht verwandelbare Isomere vorliegen, von denen das eine besonders in der Hitze stabil ist.

Ein weiteres Anhydrid ist von P. A. Levene und W. A. Beatty [1]) aus Gelatine isoliert worden, nämlich **Glycyl-prolinanhydrid**, $C_7H_{10}N_2O_2$. Da dieses Anhydrid synthetisch noch nicht dargestellt worden ist, konnte es einstweilen nur durch die totale Hydrolyse identifiziert werden. Das genannte Anhydrid ist bei der tryptischen Verdauung von Gelatine entstanden. Es schmeckt bitter und entwickelt bei der Sublimation Pyrrol. Isoliert wurde dieses Produkt zuerst von P. A. Levene und G. B. Wallace, [2]) seine Zusammensetzung ist jedoch erst von den genannten Autoren erkannt worden. Die Substanz schmilzt von 182—185° und bildet ein bei 165—167° schmelzendes Pikrat. Isoliert wurde das Produkt durch Fällen mit Phosphorwolframsäure.

Mit Hilfe von β-Naphtalinsulfochlorid ist erhalten worden: aus Seide **β-Naphtalinsulfo-glycyl-d-alanin**, $C_{15}H_{16}O_5N_2S$. [3]) Dieses Produkt ist höchst wahrscheinlich bereits im Jahre 1902 von Emil Fischer und Peter Bergell [4]) isoliert worden. Es gelang damals durch partielle Hydrolyse von Seidenfibroin mit β-Naphtalinsulfochlorid ein Produkt zu isolieren, das bei der totalen Hydrolyse Glykokoll und d-Alanin lieferte. Allerdings waren die Bemühungen, die erhaltene Verbindung ganz rein darzustellen und sie mit dem entsprechenden synthetischen Produkt zu identifizieren, erfolglos. In Betracht kommen zwei Verbindungen β-Naphtalinsulfo-glycyl-d-alanin und β-Naphthalinsulfo-d-alanyl-glycin. Es ist nun geglückt, die

---

1) *P. A. Levene* u. *W. A. Beatty*, Ueber das Vorkommen von Prolyl-glycin-anhydrid bei der tryptischen Verdauung der Gelatine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 39, S. 2060, 1906.

2) *P. A. Levene* u. *G. B. Wallace*, Ueber die Spaltung der Gelatine. IV. Mitt. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 47, S. 143, 1906.

3) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung von Polypeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3544, 1907.

4) *Emil Fischer*, Ueber die Hydrolyse der Proteinstoffe. Vortrag gehalten auf der Naturforscherversammlung zu Karlsbad, 1902. Autoreferat in d. Chemiker-Ztg., Jg. 26, Nr. 80, S. 939, 1902.

erstere von diesen beiden Verbindungen nicht nur in reinem Zustand zu erhalten, sondern sie auch genau zu identifizieren. Um die Struktur der isolierten Verbindung festzustellen, wurde die folgende Eigenschaft der β-Naphtalinsulfoderivate von Polypeptiden benutzt. Wird ein solches Derivat mit mäßig verdünnter Salzsäure erhitzt, so wird die Polypeptidkette gesprengt, während die beständigere Bindung der β-Naphtalinsulfogruppe mit der Aminosäure erhalten bleibt.

Das aus den Spaltprodukten der partiellen Hydrolyse von Seidenfibroin isolierte β-Naphtalinsulfoderivat schmolz bei 155° und gab Analysenzahlen, die genau auf ein aus d-Alanin und Glykokoll bestehendes β-Naphtalinsulfoderivat stimmten. Beim Kochen der Verbindung mit 10 proz. Salzsäure wurden β-Naphtalinsulfoglycin und d-Alanin erhalten. Damit war die Struktur der isolierten Verbindung erwiesen. Es lag **β-Naphtalinsulfo-glycyl-d-alanin** vor.

β-Naphtalinsulfo-glycyl-d-alanin

$$\overbrace{C_{10}H_7 \cdot SO_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NHCH(CH_3)COOH} + H_2O =$$
$$\underbrace{C_{10}H_7 \cdot SO_2 \cdot NH \cdot CH_2COOH}_{\beta\text{-Naphtalinsulfo-glycin}} + \underbrace{NH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot COOH}_{\text{d-Alanin}}.$$

Dieser Befund steht in Einklang mit der schon erwähnten Auffindung von Glycyl-d-alaninanhydrid, und wir können jetzt den Schluß sehr wahrscheinlich machen, daß das beobachtete Anhydrid aus **Glycyl-d-alanin** entstanden ist. Damit soll jedoch nicht ausgeschlossen sein, daß bei der partiellen Hydrolyse von Seidenfibroin nicht auch d-Alanyl-glycin entsteht. Erwähnt sei noch, daß ungefähr dieselben Ausbeuten an Glycyl-d-alanin-anhydrid erhalten werden, gleichgültig, ob die Verarbeitung der Produkte einer partiellen Hydrolyse direkt erfolgt, oder ob ein aliquoter Teil desselben Abbaugemisches der Wirkung von Pankreassaft ausgesetzt wird. Nun wissen wir, daß von den beiden Dipeptiden Glycyl-d-alanin und d-Alanyl-glycin nur das letztere von Pankreassaft gespalten wird. Der erhobene Befund mit Pankreassaft und die Isolierung von β-Naphtalinsulfo-glycyl-d-alanin gestatten zusammen den Schluß, daß bei der partiellen Spaltung von Seidenfibroin sicher zum größten Teil Glycyl-d-alanin entsteht, und daß, wenn d-Alanyl-glycin überhaupt gebildet wird, seine Menge weit hinter die des genannten Dipeptids zurücktritt.

Endlich sind eine Anzahl von Polypeptiden direkt als solche gewonnen worden.

Aus **Elastin** wurde erhalten: **d-Alanyl-l-leucin**: $C_9H_{18}N_2O_3$.[1]) In kochendem Alkohol gelöst, kristallisiert dieses Dipeptid beim Einengen in Form zugespitzter Blättchen. F. 256°. $[\alpha]_D^{20°} = -16{,}6°$ in Wasser. Bei der totalen Hydrolyse wurden d-Alanin und l-Leucin erhalten. In allen Eigenschaften stimmt das erhaltene Dipeptid mit dem synthetisch dargestellten d-Alanyl-l-leucin überein.

Aus **Gliadin** wurde **l-Leucyl-d-glutaminsäure**[1]) isoliert, und zwar diente hier die Beobachtung, daß das entsprechende synthetische Produkt aus seiner neutralen Lösung mit Silbernitrat fällbar ist, zu seiner Gewinnung. Das Dipeptid kristallisiert aus Wasser nach Zusatz von Alkohol und gleicht in allen seinen Eigenschaften

1) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung von Polypeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3544, 1907.

vollständig der synthetisch dargestellten l-Leucyl-d-glutaminsäure. F. unscharf gegen 232°. $[\alpha]_D^{20°} = +10{,}20°$ in n-Salzsäure. Bei der totalen Hydrolyse wurden l-Leucin und d-Glutaminsäure erhalten.

Osborne und Clapp[1]) isolierten nach 6stündigem Erhitzen von Gliadin mit einem Gemisch von 1500 ccm Wasser und 500 ccm konzentrierter Schwefelsäure bei 100° und weiterem 13stündigem Kochen im Oelbade eine Substanz, die bei der totalen Hydrolyse Phenylalanin und Prolin lieferte. Die Verbindung ist schwer löslich in kaltem Wasser, leichter in kochendem. Sie kristallisiert aus letzterem beim Abkühlen in flachen Prismen. Diese enthalten lufttrocken 1 Mol. Wasser, das bei 120° entweicht. F. unter Zersetzung gegen 249° (unkorr.) Das Kupfersalz der isolierten Substanz kristallisiert im orthorhombischen System. Es verliert an der Luft allmählich seine blaue Farbe und zerfällt in ein grünes Pulver. Es ist vorläufig unentschieden, welche Bedeutung diesem Befunde zu geben ist. Es ist möglich, daß ein der totalen Hydrolyse entgangenes Dipeptid vorliegt, es ist jedoch auch nicht völlig ausgeschlossen, daß die Schwefelsäure kondensierend wirkt, und somit die beobachtete Verbindung als sekundär entstanden aufzufassen ist. Für die Beurteilung des Befundes fehlt vor allem noch die Vergleichung mit den entsprechenden synthetischen Dipeptiden, dem l-Phenylalanyl-l-prolin und dem l-Prolyl-l-phenylalanin.

Endlich ist aus **Seidenfibroin** ein **Tetrapeptid**[2]) bestehend aus 2 Glykokoll, 1 d-Alanin und 1 l-Tyrosin isoliert worden. Seine Zusammensetzung wurde ermittelt durch die quantitativ durchgeführte totale Hydrolyse, durch die Analyse, durch die Bestimmung des Molekulargewichtes, und endlich gestattete die Vergleichung seiner Eigenschaften mit ähnlich zusammengesetzten, synthetisch dargestellten Polypeptiden den Schluß, daß vorläufig nichts gegen die Annahme, daß ein Tetrapeptid von der erwähnten Zusammensetzung vorliegt, spricht. Vor allem steht auch das Resultat der partiellen Hydrolyse des isolierten Tetrapeptids mit der angenommenen Zusammensetzung in Einklang. Es wurden nämlich erhalten mit Hilfe der Estermethode Glycyl-d-alaninanhydrid und Glycyl-l-tyrosinanhydrid. Die Molekulargewichtsbestimmung ergab folgende Werte: 346, 335, 340, 355. Für ein aus 2 Glykokoll, 1 Alanin und 1 Tyrosin bestehendes Tetrapeptid berechnet sich das Molekulargewicht auf 366,2.

Das isolierte Tetrapeptid gibt Millon's Probe in sehr ausgesprochener Weise und ferner die Biuretprobe. Es löst sich leicht in Wasser, in absolutem Aethylalkohol ist es unlöslich, dagegen löst es sich in Methylalkohol. Aus der kalten, wässerigen Lösung fällt es auf Zusatz einer gesättigten Ammoniumsulfatlösung in dicken Flocken. Tanninlösung gibt auch einen dicken Niederschlag, der sich im Ueberschuß des Fällungsmittels wieder löst. Die wässerige Lösung wird durch starke Kochsalzlösung allein nicht gefällt. Hat man aber vorher etwas Salpetersäure oder Essigsäure zugefügt, so entsteht eine starke Trübung. Mit Ferrocyankalium und Salzsäure oder mit Sublimat entsteht keine Fällung. Auch eine schwach saure Lösung von Mercuri-

1) *Thomas B. Osborne* u. *S. H. Clapp*, A new decomposition product of Gliadin. American Journal of Physiology, Vol. **XVIII**, p. 123 (1907).

2) *Emil Fischer* u. *Emil Abderhalden*, Bildung von Polypeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 40, S. 3544, 1907.

nitrat gibt eine nur unbedeutende Fällung. Pankreassaft spaltet aus dem Tetrapeptid bald Tyrosin ab.

Ueber die Struktur des isolierten Tetrapeptids läßt sich noch nichts aussagen. Ebensowenig wissen wir, ob es eine einheitliche Zusammensetzung aufweist. Vielmehr, als mit den analytischen Untersuchungsmethoden festgestellt worden ist, ist nach dieser Richtung nicht zu erreichen. Hier muß die Synthese eingreifen. Durch Vergleichung des gewonnenen Tetrapeptids mit all den aus 2 Glykokoll, 1 d-Alanin und 1 l-Tyrosin aufbaubaren Polypeptiden wird erst genau festgestellt werden können, ob das isolierte Polypeptid einheitlich ist, und welche Struktur es hat. Wir sehen, wie schon betont, hier den Ausgangspunkt einer ganz neuen Entwicklung der Eiweißchemie vor uns. Analyse und Synthese werden von jetzt ab in innigster Beziehung und in innigem Austausch weiter arbeiten. Die Hauptaufgabe der synthetischen Forschung wird es von jetzt ab sein, die durch Abbau erhaltenen Produkte in ihrer Struktur genau aufzuklären. Die Entwicklung dieses Teiles der Eiweißchemie wird keine rasche sein. Bei der großen Zahl von möglichen Isomerien wird stets eine geraume Zeit vergehen, bis ein bestimmtes Polypeptid nach allen Richtungen exakt untersucht und in seiner Zusammensetzung und seiner Struktur einwandfrei aufgeklärt ist.

Anhangsweise sei erwähnt, daß bei der totalen Hydrolyse von Casein und auch von anderen Proteinen mit rauchender Salzsäure und mit 25 proz. Schwefelsäure neben den Monoaminosäuren in nicht unbeträchtlicher Menge Anhydride entstehen.[1]) So sind aus Casein bis jetzt in reinem Zustand gewonnen worden: l-Leucin-anhydrid (l-Leucinimid) und l-Phenylalanyl-d-alaninanhydrid. Beide Verbindungen stimmen in ihren Eigenschaften mit den entsprechenden synthetischen Anhydriden überein, und auch die totale Hydrolyse hat ihre Zusammensetzung bestätigt. Es ist vorläufig schwer, festzustellen, ob diese Anhydride im Eiweiß vorgebildet sind oder, ob sie erst beim Abbau entstehen. Vorläufig sei dieser Befund nur erwähnt und gleichzeitig darauf hingewiesen, daß schon H. Ritthausen[2]) die Bildung von Leucinimid beim Kochen von Proteinen mit Säuren beobachtet hat und Salaskin[3]) dieselbe Verbindung in allerdings sehr geringer Menge bei der peptischen und tryptischen Verdauung von Globin fand. Wir müssen die Frage vorläufig noch unentschieden lassen, welche Bedeutung diesen Beobachtungen zukommt, d. h. ob derartige Anhydride in den Proteinen vorgebildet sind oder aber, ob sie sich bei der Hydrolyse sekundär, z. B. aus den entsprechenden Dipeptiden, bilden.

---

1) *Emil Abderhalden* u. *Casimir Funk*, Beitrag zur Kenntnis der beim Kochen von Casein mit 25 proz. Schwefelsäure und mit starker Salzsäure entstehenden Spaltungsprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 53, S. 19, 1904.

2) *H. Ritthausen*, Ueber Leucinimid, ein Spaltungsprodukt der Eiweißkörper beim Kochen mit Säuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch., Jg. 29, S. 2109, 1896.

3) *S. Salaskin*, Ueber die Bildung des Leucinimids bei der peptischen und tryptischen Verdauung des Oxyhämoglobins resp. des Globins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 32, S. 592, 1901.

Autorenregister.

A.

Abderhalden, Emil 7, 11, 12, 13.
— (Gewinnung der Aminosäureester) 18. — (Gewinnung des Phenylalanins) 21. — (Leucinimid) 22. — (Bestimmung der Glutaminsäure) 22. — (Wiederholung der Veresterung) 23. — ($C_{12}H_{26}N_2O_5$) 25, 54. — (Darstellung von Tyrosin) 25. — (Gewinnung von Cystin) 26. — (Darstellung von Tryptophan) 27.
— (Baryumsalz des β-Naphtalinsulfo-glycins) 35.
— (Cystin) 57.
— (Tryptophan) 66, 67. — (Oxytryptophan) 68.
— (3,5-Dijod-l-tyrosin) 62.
— (Kohlehydratgruppe der Proteine) 69.
— (Diketopiperazine aus Eiweiß) 32.
— (Eiweißchemie) 74. — (Serumalbumin) 74. — (Eieralbumin) 74. — (Milchalbumin) 74. — (Serumglobulin) 75. — (Edestine) 75. — (Legumin) 76. — (Gliadin) 76. — (Gluten) 77. — (Konglutin) 77. — (Eiweiß aus Kiefernsamen) 77. — (Avenin) 77. — (Fibrin) 78. — (Kasein) 78.
— (Vitellin) 78. — (Histon) 79. — (Globin) 79. — (Byssus) 80. — (Elastin) 80. — (Ichthylepidin) 80.
— (Keratin) 81. — (Spongin) 81.
— (Leim) 82.
— (Verhalten einiger Polypeptide gegen Pankreassaft) 88, 89. — (Verhalten einiger Polypeptide gegen peptolytische Fermente) 89, 90.
— (β-Naphtalinsulfo-d-alanin) 37.
— (Polypeptide) 99, 100, 101, 105, 106, 107. — (Partielle Hydrolyse) 113, 114, 115, 116, 117, 118. — (Anhydride) 119.
Aders, R. H. 82.
Alexandroff, D. 64.
Andersen, A. C. 62.
Argiris, Alfred 82.

B.

Babkin, Boris 12. — (Legumin) 76.
Barbieri, J. (Phenyalanin) 58.
Baumann. E. 48. — (Benzoylierung 57.
— (Merkaptursäuren) 55.
— (Cystin) 57.
Baumann, Louis 79.
Beatty, W. A. (Partielle Hydrolyse) 116.
Bénech, E. 51.
Bergell, Peter 11.
— (Derivate von Polypeptiden) 91, 92.
— (β - Naphtalinsulfoderivate der Aminosäuren) 35, 37, 40, 43, 61, 63, 64. — (Partielle Hydrolyse) 116.
Berghausen, Oskar (Edestin) 75.
Bernard, Claude (Tryptophan) 65.
Bourgeois, A. (d-Alanin) 36.
Bouveault, L. (Leucin) 39.
— (Isoleucin) 41.
Braconnot, H. (Glykokoll) 34.
— (l-Leucin) 39.
Brahm, C. 90.
Brenzinger, Karl 57.
Breuer, R. 70.
Brunner, Arnold 78.

C.

Camps, R. 66.
Clapp, S. H. (Edestin) 75.
— (Glycinin) 76. — (Legumin) 76. — (Excelsin) 76. — (Amandin) 76. — (Gliadin) 76. — (Zein) 76. — (Hordein) 76. — (Proteine des Weizenmehles) 77.
— (Partielle Hydrolyse) 118.
Clark, John 38.
Cole, Sydney W. 8.
— (Tryptophan) 26, 64, 65, 66.
Cone 102.
Count, E. R. Le 81
Cramer (Serin) 42.
Curtius, Th. 83, 106, 107.
— (Glycinanhydrid) 36.

D.

Dakin. H. D. (Arginase) 50.
— (Prolin) 63.
— (Protamine) 79.
Deetjen, H. 12, 90.
Denigès 60.
Dörpinghaus, Theodor 81.
Drechsel, E. (Lysin) 46.
— (Jodgorgosäure) 62.

E.

Ehrlich, Felix (Spaltung von racemischen Aminosäuren) 36, 85.
— (Isoleucin) 27, 40, 41, 42.
Ellinger, A. (Lysin) 46.
— (Tryptophan) 65, 66.
— (Ornithin) 49.
Embden, Gustav (Cystin) 55.

Emmerling, O. (Cystin) 55.
Erlenmeyer, jun. (Phenylalanin) 58.
— (Cystin) 56.
Erlenmeyer, jun. E. (Tyrosin) 60.
Euler, Hans 90.

F.

Fischer, Emil 6, 7, 8, 11, 13, 14, 16.
— (Gewinnung des Phenylalanins) 21. — ($C_{12}H_{26}N_2O_5$) 25, 54. — (Darstellung von Arginin) 31.
— (Glykokoll) 34. — (Reduktion der Aminosäureester) 34.
— (Glycinanhydrid) 36.
— (d-Alanin) 37.
— (d-Alanin aus l-Serin) 37.
— (dl-Serin) 43.
— (l-Serin) 42, 43.
— (d-Valin) 38, 39.
— (Leucin) 39, 40.
— (Cystin) 57.
— (Cystin aus l-Serin) 56.
— (Phenylalanin) 58, 59.
— (Tyrosin) 61.
— (Arginin) 53.
— (Ornithin) 49.
— (Lysin) 47.
— (Prolin) 62, 63.
— (Oxyprolin) 23, 64.
— (Glukosamin) 69.
— (Benzoyl-d-alanin) 38.
— (β-Naphtalinsulfoderivate der Aminosäuren) 35, 37, 40, 43, 61, 63, 64.
— (Spaltung von racemischen Aminosäuren) 36, 38, 39, 40, 44, 45, 59, 60.
— (Walden'sche Umkehrung) 36, 38.
— (Globin) 79. — (Kasein) 78. — (Keratin) 81.
— (Seidenfibroin) 80. — (Spinnenseide) 80.
— (Leim) 82. — (Seidenleim) 82.
— (Chloride d. Aminosäuren und Polypeptide) 86.
— (Polypeptide) 83, 85, 86, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111. — (Verhalten einiger Polypeptide gegen Pankreassaft) 88, 89. — (Partielle Hydrolyse) 113, 114, 115, 116, 117, 118.
Fischer, H. 66.
Fittig, Rudolph 38.
Flamand, Claude 65, 67.
Fourneau, Ernest 36, 91.
Fraenkel, Sigmund 8.
— (Histidin) 30, 68.
Friedmann, E. (Cystin) 26, 55. — (Merkaptursäuren) 56. — (α-Thiomilchsäure) 57.
Funk, Casimir 7.
— (Diketopiperazine aus Eiweiß) 32, 119.

G.

Galimard, J. 74.
Geiger, Walter 43.
Gigon, Alfred 90.
Gmelin 65.
Goebel, Franz 36.
Goldmann, E. 57.
Gorup-Besanez, E. v. (Valin) 38.
Guggenheim, Markus (3,5-Dijod-l-tyrosin) 62.
— (peptolytische Fermente) 90.
— (Polypeptide) 100.
Gulewitsch, W. C. (Arginin) 51, 52.

H.

Habermann, J. 8, 45.
Hämäläinen, Juho 77.
Halsey, J. T. 60.
Hart, Edwin (Kasein) 78. — (Leim) 82.
Hedin, S. G. (Histidin) 68.
Henze, M. (Asparaginsäure) 44.
— (Jodgorgosäure) 62.
Herrik, J. B. 77.
Herzog, R. O. (Lysin) 48.
— (Ornithin) 54.
Hirszowski, Alfred 100, 101, 105, 107.
Hlasiwetz, H. 8, 45.
Hofmann. B. (Koilin) 81.
Hofmann, K. (Koilin) 81.
Hofmeister, F. 72.
Hopkins, F. Gowland (Tryptophan) 8, 26, 64.
Hugounenq, L. (Eieralbumin) 74.
— (Vitellin) 78.
Hunter, Andrew 12.
— (Proteine der Milch) 74.
— (Vitellin) 78.

J.

Jaffé, M. (Ornithursäure) 50, 53, 54.
Jamieson, George S. (Jodgorgosäure) 62.

K.

Kautzsch, Karl 13.
Kempe, Martin (Tryptophan) 27, 66, 67. — (Oxytryptophan) 68.
— (Polypeptide) 101, 102, 106.
Knaffl-Lenz, E. v. 81.
Knoop, Franz 8, 68, 69.
— (Histidin) 31.
Koelker, A. H. 90.
Koenigs, Ernst 97, 104.
Kossel, A. 8.
— (Bestimmung der „Diaminosäuren") 28. — (Darstellung von Histidin) 30.
— (Arginase) 50.
— (Prolin) 63.
— (Histidin) 68, 69.
— (Protamine) 79.
— (Elastin) 80.
Krüger, R. 46.
Külz, E. (Cystin) 55
Kueny, Ludwig 70.
Kutscher, F. 8.
— (Bestimmung der Hexonbasen) 28.
— (Guanidin) 51.
— (Histidin) 69.
— (Elastin) 80.

L.

Langstein, Leo (Glukosamin) 32.
Lawrow, D. 69.
— (Lysin) 47, 48.
— (Globin) 79.
Ledderhose 69.
Lester, James S. Mc. 12, 90.
Leuchs, Hermann (Serin) 43.
— (Glukosamin) 69.
— (Oxyprolin) 64.
Levene, P. A. (Glykokollpikrat) 35.
— (Leim) 82.
— (Partielle Hydrolyse) 116.
Liebig, Justus v. (Tyrosin) 60.
— (Kynurensäure) 66.
Likiernik, A (l-Leucin) 39.
Limpricht 39.
Lipp, Andreas 38. — (Tyrosin) 60.
Locquin, René (Leucin) 39.
— (Isoleucin) 41, 42.
Lussana, Filippo 12, 89.

M.

Malengreau, Fernand 77.
Manasse, A. 35, 42, 45, 46, 58, 61, 67.
Manwaring, Wilfred H. 12, 90.

Mayeda, M. 67.
Mester, Bruno 57.
Michaelis, Leonor 90.
Millon 60, 66.
Mörner, Carl Th. (Tyrosinnachweis) 60.
Mörner, K. A. H. (Cystin) 26, 55.
— (α-Thiomilchsäure) 57.
— (Kaseiu 78). — (Keratin) 81.
Mouneyrat, A. 59.
Müller, F. (Glukosamin) 32, 69.

N.

Nencki, M. (Tryptophan) 65.
Neuberg, Carl (Reduktiou der Aminosäuren) 34.
— (α-Naphtylisocyanatverbindungen einiger Aminosäuren) 35, 42, 45, 46, 58, 61, 67.
— (Cystin) 55.
— (Tryptophan) 68.
— (Chitosamin) 71.
Neumeister, R. 65.

O.

Oppler, Berthold (Peptolytische Fermente) 12, 90.
— (Polypeptide) 99.
Osborne, Thomas B. (Hydrolyse von Eiweißstoffen) 72.
— (Edestiu) 75. — (Glycinin) 76. — (Excelsin) 76. — (Legumin) 76. — (Amandin) 76. — (Gliadin) 76. — (Zein) 76. — (Hordein) 76. — (Proteine des Weizenmehls) 77.
— (Partielle Hydrolyse) 118.
Otori, J. 48.

P.

Pauly, Herm. 8, 68.
— (Histidin) 30.
Piria 60.
Plisson 44.
Popowski, N. 68.
Pregl, Fritz (Eieralbumin) 74.
— (Keratin) 81. — (Koilin) 81.
Preusse, C. 55.
Přibram, Hugo 74.
Proust, (l-Leucin) 39.

R.

Raske, Karl (d-Alanin aus l-Seriu) 37.
— (Cystin aus l-Seriu) 56.
Reinbold, Béla (Edestin) 75.
Riesser, Otto (Darstellung von Arginin) 31.
— (Arginin) 50, 51, 52, 53, 54.
Rilliet, Auguste 21, 90.
Ritthausen H., 8.
— (Glutaminsäure) 45.
— (Anhydride) 119.
Rohde, (Erwin) 66.
Rona, Peter (Histon) 79.
— (Peptolytische Fermeute) 12, 89, 90.
Rosenberg, E. 35, 42, 45, 46, 58, 61, 67.
Rostoski, Otto (Gewinnung der Aminosäureester) 18. — (Bestimmung der Glutaminsäure) 22.
— (Edestin) 75.

S.

Salaskin, S., (Anhydride) 119.
Salkowski, E. 65.
Salkowski, H. 65.
Samnely, Franz 12.
— (Serumglobulin) 75.
— (Gliadin) 76.
Scheibler, Helmuth, (Walden'sche Umkehrung) 38. — (Polypeptide) 93, 94, 96.
Schittenhelm, Alfred 12.
— (β-Naphtalinsulfo-d-alanin) 37.
— (Kasein) 78.
— (Elastin) 80.
— (Peptolytische Fermente) 90.
Schöller, Walter 59, 98.
Schotten 48, 57.
Schrauth, W. 99, 100, 101.
Schützenberger, P. (d-Alanin) 36.
Schultze, Albert 61.
Schulze, Arnold 91, 92.
Schulze, E. 8.
— (l-Leucin) 39.
— (Phenylalanin) 58.
— (Arginin) 49, 51, 52. — (Ornithin) 53, 54.
— (Legumin) 76. — (Konglutin) 77.
Schwarz, Hugo 80.
Siegfried, M. (Derivate von Aminosäuren) 35, 46.
— (Karbaminosäuren) 35, 40, 45, 46, 48, 53.
Skita, Aladar 80.
— (Glykokoll) 34.
Skraup, Zd. H. 9.
Sörensen, S. P. L. (Phenylalanin) 58.
— (Ornithiu) 50.
— (Prolin) 62.
— (Oxyprolin) 64.
Stadelmann, E. Tryptophan) 65.
Steiger, E. (Arginin) 49.
Steingroewer, Joseph 95, 105, 109.
Steudel, H. (Glukosamin) 70.
Strauss, Eduard (Spongin) 81.
Strecker, Adolf (Alanin) 36.
Suter 56.
Suzuki, · Umetaro (Cystin) 57.
— (Arginin) 53.
— (Polypeptide) 103, 108.

T.

Teruuchi, Yutaka 12. — (Darstellung von Tyrosin) 25.
— (Eiweiß aus Kiefernsamen) 77.
— (Peptolytische Fermente) 89, 90.
Tiedemann 65.

V.

Voitinovici, Arthur (Fibriu) 78. — (Ichthylepidin) 80. — (Keratin) 81.

W.

Walden 36, 38, 85.
Wallace, G. B. (Partielle Hydrolyse) 116.
Warburg, Otto (Spaltung von dl-Leucin) 39, 40.
Weigert, Fritz 47.
Wells, H. Gideon 81.
Weyl, Th. (d-Alanin) 36.
Wheeler, Henry C. (Jodgorgosäure 62.
Wildenow, Cl. 48.
Willstätter, Richard (Prolin) 62.
Windaus, A. 68.
Winterstein, E. 8.
— (Cystin) 57.
— (Arginin) 49, 51, 52.
— (Ornithin) 53, 54.
— (Legumin) 76. — (Konglutin) 77.
Wolff, H. 71.
Wollaston 55.

Sachregister.

A.

Abbau der Proteine durch Säuren, Alkalien, Fermente 10.
Aethoxy-α-alanin, β- 43.
Aethoxyaldehyd 43.
Aethoxyazetal 43.
Aethylcysteïn 58.
Alanin (Isolierung) 19.
— d-, 36.
— dl-, 36 ff.
— l- 36 ff.
Alanin-anhydrid, d- 93.
Alaninkupfer, d- 37.
Alanyl-alanin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Alanyl-d-alanin, d- (Darstellung) 85 ff., 93.
— d- (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
— l- (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Alanyl-diglycyl-glycin, d- 107.
Alanyl-3,5-dijod-l-tyrosin, d- 101.
Alanyl-dl-leucin, dl- 88.
Alanyl-d-valin, d- 94.
Alanyl-d-valinanhydrid, d- 94.
Alanyl-glycin 84.
— (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
— d- 92.
Alanyl-glycin-anhydrid, d- 93.
Alanyl-glycyl-glycin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
— d- 104.
Alanyl-glycyl-l-tyrosin, d- 105.
Alanyl-l-alanin, d- (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Alanyl-leucin A (Verhalten gegen Pankreassaft) 88, 89.
— B (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Alanyl-leucyl-glycin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Alanyl-l-leucin, d- 95.
— d- (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
— d- (aus Elastin) 117.
Alanyl-l-tryptophan, d- 102.
Alanyl-l-tryptophankupfer, d- 102.
Alanyl-l-tyrosin, d- 100.
Albumin aus Kuhmilch 74.
Albumine 74.
Albuminoide 73, 80 ff.
Albumosen 14, 111 ff.
Aldehyde der Aminosäuren 34.
Alkohollösliche Proteine 77.
Allo-Isoleucin 41.
Amandin 76.
Aminoacetaldehyd 34.
Aminoaldehyde 34.
Amino-β-chlorpropionsäure, α- 56.
Aminobernsteinsäure 44.
Amino-β-oxypropionsäure, α- 42.
Aminobutyryl-aminobuttersäure A. u. B. (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Aminodioxyvaleriansäure 64.
Amino-δ-oxyvaleriansäure, α- 64.
Aminoessigsäure 34 ff.
Aminoglukose, α- 70.
Aminoglutarsäure, d- 45.
Aminoisobutylessigsäure, α- 39.
Aminoisovaleriansäure, d- 38 ff.
Aminoisovaleryl-glycin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Aminomannose, α- 70.
Aminooxybernsteinsäure 9.
Aminophenylalanin, p- 60.
Aminosäureester 6 ff.
— (Gewinnung aus den Chlorhydraten mit Hilfe von Alkali) 17. — (mit Natriumalkoholat) 18.
Aminosäuren 5.
— (Ueberblick) 8, 9.
— (Einteilung) 33.
— der Fettsäurereihe 34 ff.
— der aromatischen Reihe 58.
— der heterocyklischen Reihe 62.
Aminozucker 69.
Ammoniak 9, 32.
Amylalkohol, d- 40.
Arabinose, d- 70.
Arabinosimin, d- 70.
Arginase 50.
Arginin (Isolierung) 28, 31.
—, d- 49, 51.
—, dl- 50.
—, l- 50.
Argininkarbonsaures Calcium, d- 53.
Argininkupfernitrat, basisches d- 52.
Argininkupfersulfat, basisches d- 52.
Argininmethylesterchlorhydrat, d- 53.
Argininnitrat, d- 51.
— —, saures 51.
Argininphosphorwolframat, d- 51.
Argininpikrat, d- 52.
Argininpikrolonat, d- 52.
Argininsilber, d- 52.

Argininsilbernitrat, saures d- 52.
—, basisches d- 52.
Asparaginsäure(Isolierung) 21, 22.
—, dl- 44.
—, l- 44.
Asparaginsaures Kupfer 44.
Asparagyl-monoglycin 87.
Avenin 77.

B.

Baryumsalz des β-Naphtalinsulfo-glycins 35.
— des α-Naphtylisocyanatglycins 35.
— der 4-Nitrotoluol-2-sulfo-d-glutaminsäure 46.
—, saures, der Lysursäure 48.
—, neutrales, der Lysursäure 48.
Baumwollsamen (Edestin) 75.
Benzoësäure 34.
— (Verfütterung) 50, 54.
Benzolsulfo-d-isoleucin 41.
Benzolsulfo-l-tryptophan 67.
—, Natriumsalz 67.
Benzoyl-cystin 57.
Benzoyl-d-alanin 38.
Benzoyl-d-isoleucin 41.
Benzoyl-dl-asparaginsäure 44.
Benzoyl-glutaminsäure, d- 45.
— —, dl- 45.
Benzoyl-l-asparaginsäure 44.
Benzoyl-l-leucin 40.
Benzoyl-l-tyrosin 61.
Benzoylseriuester 56.
Benzoyl-triglycyl-glycin 107.
Benzoyl-tyrosin 60.
Benzylbrommalonsäure 59.
Benzylcysteïn 58.
Benzylmalonsäure 59.
Bertholletia excelsa (Globulin) 76.
Biuretbase (Curtius') 106.
—, — (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Biuretreaktion (Kontrolle bei der Hydrolyse) 15.
Bromderivate des l-Tryptophans 68.
Bromhydrozimtsäure, d- 59.
Bromhydrozimtsäurechlorid, α- 85.
Bromisocapronsäure 39.
Bromisocapronylchlorid, α- 85.
Bromisocapronyl-glycin 86.
Brompropionsäure, d- 36 ff.
—, l- 37.
—, d- 85.
Brompropionylbromid 85.
Brompropylmalonester 62.
Brompropylphtalimid, γ- 50.
Bromreaktion des l-Histidins 69.
Byssus 80.

C.

$C_{12}H_{26}N_2O_5$ (Isolierung) 25 ff.
Carbaethoxyl-l-leucyl-l-leucin 97.
Caseansäure 9.
Caseinsäure 9.
Chloracetal 43.
Chloracetylchlorid 85.
Chloracetyl-glycin 85.
Chlorderivate des l-Tryptophaus 68.
Clupeïn 79, 80.
Curtius' Biuretbase 106.
—, — (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Cyanamid 51.
Cyanpropylmalonsäureester, γ- 47.
Cyclopterin 79, 80.
Cyprinin I u. II 79, 80.
Cyprinus carpio 80.
Cysteïn 55, 56, 58.
Cysteïnchlorhydrat 58.
Cysteïnsäure 56.
Cystin 55.
— (Isolierung) 26.
— (aus l-Serin) 56.
— dl- 56.
Cystinmethylester 57.
— -nitrat 57.
— -oxalat 57.
— -sulfat 57.
Cystinmethylesterchlorhydrat 57.
Cystinuric 55.

D.

Decapeptide 110.
Denigès-Mörner'sche Probe 60.
Destillation, fraktionierte, der Monoaminosäureester 18 ff.
Destillationsrückstand(Verarbeitung) 22.
Dialanyl-cystin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Diamino-α-dithio-dilactylsäure, β- 57.
Diamino-β-dithio-dilactylsäure, α- 55.
Diaminocapronsäure, α-ε- 46.
Diaminoessigsäure 9.
Diamino-monokarbonsäuren 46 ff.
Diamino-poly-oxy-monokarbonsäuren 54.
Diaminotrioxydodecansäure, l- 54.
— Kupfersalz 55.
Diaminotrioxydodecansäurechlorhydrat, l- 55.
Diaminovaleriansäure, α-, δ- 49.
— α, ε- 53.
Diazobenzolsulfosäure 69.
Dibenzoyl-d-argiuin 52.
Dibenzoyl-d-glukosamiu 70.
Dibenzoyl-d-ornithin 54.
Dibenzoyl-l-tyrosin 61.
Dibenzoyllysin 48.
Dibenzoyl-ornithin 50.
Di-β-naphthalinsulfo-l-tyrosin 61.
— Ammoniumsalz 61.
— Baryumsalz 61.
— Natriumsalz 61.
Dibrompropylmalonester, α-δ- 63.
Dibrom-valerylchlorid, α-, δ- 85.
Diglycyl-cystin 85, 108.
Diglycyl-glycin 103.
— (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Diglycyl-glycinesterchlorhydrat 104.
Diglycyl-glycinmethylester 84.
Dijod-l-tyrosin, 3,5- 62.
Diketopiperazine (aus Eiweiß, Isolierung) 32.
— 2,5- (aus Proteinen) 119.
— 2,5- (Verwendung zur Darstellung von Dipeptiden) 84.
Dileucyl-glycyl-glycin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Dimethylaminobenzaldehyd 66.
Dioxydiaminokorksäure 9
Dipeptide 91 ff.
— (aus 2,5-Diketopiperazinen) 84.

E.

Edestin (aus Hanfsamen) 75. — (aus Baumwollsamen) 75. — (aus Sonnenblumensamen) 75. — (aus Kürbissamen) 75.
Eieralbumin 74.
Eigelb (Vitellin) 78.
Eihäute 81.

Einteilung der Aminosäuren 33.
— der Proteine 73.
Elastin 80.
— (partielle Hydrolyse) 115 ff.
Erepsin (Verhalten gegen Polypeptide) 89.
Ester (Verwendung zur Synthese von Polypeptiden) 84.
Estermethode 6.
— (Ausführung) 15 ff.
Excelsin 76.

F.

Fibrin 78.
Fibrinogen 77.
Formyl-d-isoleucin 42.
Formyl-d-valin 39.
Formyl-dl-valin 38.
Formyl-l-leucin 40.
Formyl-l-phenylalanin 59.
Fumarsäure 44.

G.

Gänsefedern (Keratin) 81.
Galle 34, 55.
Gelatine siehe Leim.
Gerste (Hordein) 76.
Gliadin (aus Weizenmehl) 76. — (aus Roggenmehl) 76.
— (partielle Hydrolyse) 117.
Globin 79.
Globulin (aus Sojabohnen) 76. — (aus Bertholletia excelsa) 76.
Globuline 75.
Glukosamin, d- 69.
— d-(Isolierung) 32.
Glukosaminchlorhydrat, d- 70.
Glukosaminchlorhydrat-p-nitrophenylhydrazon 71.
Glukosaminsäure, d- 70.
Glukosazon, d- 70.
Glutaminsäure (Isolierung) 16, 21, 22, 24.
Glutaminsäurechlorhydrat (Abscheidung) 16.
— d- 45.
Glutaminsäure, d- 45 ff.
— dl- 45.
Gluten 77.
Glycin 34 ff.
Glycinanhydrid 36, 91.
— (Aufspaltung) 84.
Glycinin 76.
Glycyl-alanin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Glycyl-alaninanhydrid 84.
Glycyl-d-alanin 91.
Glycyl-d-alaninanhydrid 92.
— (aus Seidenfibroin) 114.
Glycyl-d-alaninkupfer 92.
Glycyl-d-alanyl-glycin 104.
Glycyl-d-alanyl-glycyl-l-tyrosin 108.
Glycyl-d-alanyl-l-tyrosin 105.
Glycyl-3,5-dijod-l-tyrosin 100.
Glycyl-3,5-dijod-l-tyrosinmethylester 100.
Glycyl-3,5-dijod-l-tyrosinmethylesterchlorhydrat 100.
Glycyl-d-valin 93.
Glycyl-d-valinanhydrid 93.
— (aus Elastin) 115.
Glycyl-d-valinchlorhydrat 93.
Glycyl-d-valinkupfer 93.
Glycyl-d-valinmethylesterchlorhydrat 93.
Glycyl-glycin 91.
— (aus Glycinanhydrid) 84.
— (aus Chloracetyl-glycin) 85.
— (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Glycyl-glycinesterchlorhydrat 91.
Glycyl-glycinkupfer 91.
Glycyl-l-asparagin 97.
Glycyl-l-asparaginyl-l-leucin 104.
Glycyl-leucyl-alanin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Glycyl-l-leucin 95.
Glycyl-l-leucinanhydrid 95.
— (aus Elastin) 115.
Glycyl-l-phenylalanin 98.
Glycyl-l-phenylalanin-anhydrid 98.
Glycyl-l-tryptophan 101.
Glycyl-l-tyrosin 85, 99.
— (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Glycyl-l-tyrosin-anhydrid 99.
— (aus Seidenfibroin) 115.
Glycyl-l-tyrosinester (Chlorplatinat) 100.
Glycyl-l-tyrosinesterchlorhydrat 99.
Glycyl-phenylalanin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Glycyl-prolinanhydrid aus Gelatine 116.
Glykocholsäure 34.
Glykokoll 34 ff.
— (Isolierung) 16, 19.
Glykokollesterchlorhydrat 34.
— (Gewinnung) 16.
Glykokollkarbonsaures Calcium 35.
Glykokoll-kupfer 35.
Glykokollpikrat 35.
Glykolaldehyd 43.
Glyoxylpropionsäure 68.
Glyoxylsäure 66.
Gorgonia Cavolini 62.
Guanidin 51.
Guanidin-α-aminovaleriansäure 49.

H.

Hafer (Avenin) 77.
Halogenbenzol (Verfütterung) 55.
Halogenphenylmerkaptursäuren 55.
Hammelhorn (Keratin) 81.
Hanfsamen (Edestin) 75.
Harn (Glykokoll) 34.
— (Cystin) 55.
Harnstein (Cystin) 55.
Harnstoff (aus Arginin) 49, 50.
Hefe (Spaltung von racemischen Aminosäuren) 36, 85.
Hexapeptide 110.
Hexonbasen 5.
Hippursäure 34, 60, 65.
Histidin (Isolierung) 28, 29, 30 ff.
— l- 68.
— l- (Silbersalz) 69.
Histidinanhydrid, l- 103.
— Pikrat 103. — Hydrochlorat 103.
Histidindichlorhydrat, l- 69.
— Baryumsalz 69.
Histidinmonochlorhydrat, l- 69.
Histidyl-l-histidin, l- 103.
Histidyl-l-histidinpikrat, l- 103.
Histon (aus Thymusdrüse) 79.
Histone 73, 79.
Hordein 76.
Hühnerei (Schalenhaut) 81.
Huhn (Koilin) 81.
Hummerschalen 69.
Hydantoin (des d-Glukosamins) 70.
— (des d-Ornithins) 54.
— (der Phenylisocyanatverbindung des Lysins) 48.
— (des l-Prolins) 63.
Hydrolyse, totale, (Bedeutung) 5. — (Ausführung) 15 ff.
— (totale, einiger Proteine) 72 ff. — (partielle) 113.

I.

Ichthylepidin 80.
Imidazol-α-aminopropionsänre, l-β- 68.
Imidazolmilchsäure 68.
Imidazolpropionsäure, β- 68.
Indol 66.
Indolalanin 65.
Indolaldehyd, β- 65.
Indolaminopropionsäure, l- 64.
Indol-Pr-3-essigsäure 65.
Indol-Pr-3-propionsäure 65.
Indolyl-α-benzoyl-aminoacrylsäure 65.
Isäthionsäurc 56.
Isoamylalkohol 39.
Isoleucin (Isolicrung) 27 ff.
— d- 40 ff.
Isoleucinknpfer, d- 41.
Isolierung von Polypeptiden ausProteinen 113ff.
Isonitrosoglutarsäure 45.
Isovalcraldehyd 39.
Isovaleroamidonitril 39.

J.

Jodgorgosäure 62.

K.

Kadaverin 46.
Karbaminobernsteinsaures Calcium, l- 45.
Karbaminocssigsaures Calcium 35.
Karbaminoglutarsaures Calcium 46.
Karbaminoisokapronsaures Calcium, l- 40.
Kasein (aus Kuhmilch) 78. — (aus Ziegenmilch) 78.
Keratin (aus Rinderhorn) 81. — (aus Hammelhorn) 81. — (aus Pferdehaaren) 81. — (aus Gänsefedern) 81. — (aus Schafwollc) 81.
Kiefernsameneiweiß 77.
Koilin 81.
Konfiguration der Polypeptide 87.
Konglntin 77.
Kürbissamen (Edestin) 75.
Kuhmilch (Kasein) 78.
Kynurensäure 66.

L.

Lactamformen 87.
Lactimformen 87.
Legumin 76.
Leim 82.
— (partielle Hydrolyse) 116.
Leimsäure 9.
Leucin (Isolierung) 19, 20.
Leucinanhydrid, l- 97.
— l-, (aus Kasein) 119. — (aus Globin) 119.
Leucin, dl- 39.
Leucinimid 22.
— l- 97.
— l-, (aus Kasein) 119. — (aus Globin) 119.
Leucinkarbonsaures Calcium, l-, 40.
Leucinkupfer, l- 40.
Lencin, l-, 39 ff.
Leucosin 77.
Leucyl-alanin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Leucyl-d-alanin, l- 96.
Leucyl-d-alaninanhydrid, l- 96.
— l- (aus Elastin) 115.
Leucyl-d-alaninkupfer, l- 96.
Leucyl-diglycyl-glycin 86.
— l- 107.
Leucyl-d-glutaminsänre, l- 98. — (Baryumsalz) 98. — (Natriumsalz) 98. — (Silbersalz) 98.
— l- (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
— l- (aus Gliadin) 117.
Leucyl-d-leucin, l- (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Leucyl-d-valinanhydrid, l- 96.
Leucyl-d-valin, l- 96.
Leucyl-glycin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Leucyl-glycin-anhydrid, l- 95.
Leucyl-glycin, l- 95.
Leucyl-glycyl-d-alanin, l- 105.
Leucyl-glycyl-glycin 86.
— (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Leucyl-glycyl-l-leucin, l- 105.
Leucyl-glycyl-l-tryptophan l- 106.
Leucyl-hexaglycyl-glycin, l- 110. — (Kupfersalz) 110.
Leucyl-isoserin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Leucyl-l-asparagin, l- 97.
Lencyl-l-histidinkupfer, l- 103.
Leucyl-l-histidin, l- 102.
Leucyl-leucin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Leucyl-l-leucin, d- (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Leucyl-l-leucinkupfer, l- 97.
Lencyl-l-leucin, l- 97.
— l- (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Leucyl-l-tryptophan, l- 102.
Leucyl-l-tyrosin, l- 101.
— (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Leucyl-octaglycyl-glycin, l- 110. — (Hydrochlorat) 110.
Leucyl-prolin (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Leucyl-triglycyl-l-leucin, l- 109.
Leucyl-triglycyl-l-leucyl-octaglycyl-glycin, l- 110. — (Nitrat) 111.
Leucyl-triglycyl-l-lencyl-triglycyl-l-leucyl-octaglycyl-glycin, l- 111.
Leucyl-triglycyl-l-tyrosin, l- 109.
Liebermann'sche Reaktion 66.
Lupinus (Konglutin) 77.
Lysatin 9.
Lysatinin 9.
Lysin 46 ff.
— (Isolicrung) 28, 30.
LysinkarbaminsauresLysin 47.
Lysindichlorhydrat 47.
Lysin, dl- 47.
Lysinkarbonsaures Calcium 48.
Lysinmonochlorhydrat 47.
Lysinpikrat 48.
Lysinpikrolonat 48.
Lysinsaures Silber, neutrales 48.
Lysinsulfat 47.
Lysursäure 48.

M.

Magensaft(Verhalten gegen Polypeptide) 89.
Mais (Zein) 76.
Melanine 9.
Melasseschlempe (Gewinnung von Isoleucin) 27 ff.
Merkaptursäuren 55
Methoden zur Darstellung von Polypeptiden 84 ff.
— zur Isolierung von Polypeptiden aus Proteinen 113.
Methyl-aethyl-α-aminopropionsäure, d- 40.
Millon'sche Reaktion 60, 66.
Mörner-Denigès'sche Probe 60.
Monoacetyl-d-glukosamin 70.

Monoamino-dikarbonsäuren 44.
Monoamino - monokarbonsäuren 34 ff.
Monoamino - oxy - monokarbonsäuren 42 ff.
Monoaminosäureester 6 ff.
— (fraktionierte Destillation) 18 ff. — (Verseifung) 18 ff.
Monobenzoyl-d-ornithin 54.
Monochloressigsäure 34.
Mucine 69.

N.

Naphtalinsulfo-d-alanin, β- 37.
Naphtalinsulfo - d - alanylglycin, β- 92.
— Baryumsalz 93.
— Bleisalz 93.
— Calciumsalz 93.
— Silbersalz 93.
Naphtalinsulfo - d - arginin, β- 53.
Naphtalinsulfo - d - ornithin, β- 54.
Naphtalinsulfo-glycin, β-35.
Naphthalinsulfo - glycyl - d-alanin, β- 92.
— (aus Seidenfibroin) 116, 117.
Naphtalinsulfo - glycyl-glycin, β- 91.
— Baryumsalz 91.
— Calciumsalz 91.
— Magnesiumsalz 91.
Naphtalinsulfo-l-leucin, β- 40.
Naphtalinsulfo - l-oxyprolin 64.
Naphtalinsulfo-l-prolin, β- 63.
Naphtalinsulfo-l-serin, β-43.
Naphtalinsulfo - l - tryptophannatrium, β- 67.
Naphtylisocyanat-cystin, α- 58.
Naphtylisocyanat - glycin, α- 35.
Naphtylisocyanat - d - glutaminsäure, α- 46.
Naphtylisocyanat - d - isoleucin 42.
Naphtylisocyanat - l - asparaginsäure, α- 45.
Naphtylisocyanat - l - tryptophan, α- 67.
Naphtylisocyanat-l-tyrosin, α- 61.
Natriummalonester 62.
Nephila madagascariensis 80.
Nitrobenzoyl-l-serin, p- 43.
Nitrophenylalanin, p- 60.
Nitrosylbromid 37, 86.
Nitrotoluol-2-sulfo-d-glutaminsäure, 4- 46.
Nitrotoluol - 2 - sulfo - glycin, 4- 35.
Nukleoalbumine 78.

O.

Octadecapeptide 111.
Octapeptide 110.
Ornithin (aus Arginin) 49, 50.
Ornithinchlorhydrat, d- 53.
Ornithinchlorplatinat, d- 53.
Ornithin, d- 53.
Ornithindichlorhydrat, d- 53.
Ornithinkarbonat, d- 53.
Ornithinnitrat, d- 53.
Ornithinphosphorwolframat, d- 54.
Ornithinpikrat, d- 53.
Ornithursäure 50, 54.
Ornithursaures Ammon 54.
— Baryum 54.
— Calcium 54.
Oxy - α - Benzoylaminozimtsäure, p- 60.
Oxy - α - pyrrolidinkarbonsäure, l- 64.
Oxy-β-chinolinkarbonsäure, γ- 66.
Oxybenzaldehyd, p- 60.
Oximido - δ - cyanvaleriansäureäthylester, α- 47.
Oxydesamino-histidin 68.
Oxydiaminosebacinsäure 9.
Oxyhämoglobin (d. Pferdes) 79. — (des Hundes) 79.
Oxy - phenyl - α - aminopropionsäure, p- 60.
Oxyprolin (Isolierung) 23 ff.
Oxyprolinkupfer, l- 64.
Oxyprolin, l- 64.
Oxytryptophan 68.
— (Isolierung) 27.

P.

Pankreassaft (Verhalten gegen Polypeptide) 88, 89.
Para - oxy - phenyl - α - aminopropionsäure 60.
Partielle Hydrolyse der Proteine 113 ff.
Pecten irradians 34.
Pentaglycyl-glycin 84, 110. — Nitrat 110.
Pentamethylendiamin 46.
Pentapeptide 109 ff.
Peptolytische Fermente (Verhalten gegen Polypeptide) 88, 89, 90.
Peptone 13, 14, 90, 111 ff.
Pferdehaare (Keratin) 81.
Phenylalanin (Isolierung) 21.
Phenylalaninchlorhydrat, l- 59.
Phenylalanin, dl- 59.
Phenylalaninester (Isolierung) 21.
Phenylalanin, l- 58.
Phenyl - α - brompropionsäure 59.
Phenylalanyl - d - alaninanhydrid, l- (aus Casein) 119.
Phenylalanyl-glycin, l- 98.
Phenylaminopropionsäure 58.
Phenylazetaldehyd 59.
Phenylhydantoin des d-Isoleucins 42.
Phenylisocyanat-d-glukosamin 70.
Phenylisocyanat - d - isoleucin 42.
Phenylisocyanat-d-valin 38.
Phenylisocyanat - glycylglycin 91.
Phenylisocyanat - l - phenylalanin 59.
Phenylisocyanat - l - tryptophan 67.
Phenylisocyanat - l - oxyprolin 64.
Phenylisocyanat - l - prolin 63.
— (des Lysins) 48.
Phenylisopropyl-hydantoin, d- 39.
Phtalimidmalonester 50.
Phtalimido - α - bromvaleriansäure, δ- 50.
Phtalimidopropylbrommalonester 49.
Phtalimidopropylmalonester, γ- 49.
Phtalimidpropylphtalimidmalonester, γ- 50.
Phtaliminopropylbrommalonester, γ- 63.
Phtaliminopropylmalonester, γ- 63.
Piria'sche Probe 60.
Platinsalz des Lysinmono- und -dichlorhydrates 47.
Polypeptide 83 ff.
— (Spaltung durch Fermente) 11 ff. — (Abbau im tierischen Organismus) 12.
— (Verhalten gegen peptolytische Fermente) 88 ff. — (Bedeutung zur Verfolgung der Fermentwirkung) 90.
Prolin (Isolierung) 18. 19, 20.

Prolin, dl- 62.
Prolinkupfer, l- 63.
Prolin, l- 62.
Prolinpikrat, l- 64.
Protamine 73, 79.
Proteine (Einheitlichkeit) 72 ff.
— (Einteilung) 73.
Proteinochromogen 65.
Prunus amygdalus var. dulcis (Amandin) 76.
Putrescin 49.
Pyrrolidindikarbonsäureamid α_1-α_1- 63.
Pyrrolidinkarbonsäure, α- (Synthese) 50.
— l-α- 62.
Pyrrolreaktion 66.

R.

Rinderhorn (Keratin) 81.
Roggenmehl (Gliadin) 76.

S.

Säure $C_{12}H_{26}N_2O_5$ 54. — (Isolierung) 25 ff.
— —, Kupfersalz 55.
Salmin 79, 80.
Schafwolle (Keratin) 81.
Schalenhaut des Hühnereies 81.
Schwefelbleiprobe 57.
Schwefelhaltige Aminosäuren 55.
Scombrin 79, 80.
Scyllium stellare 81.
Seide (Gewinnung von Tyrosin) 25.
— (Serin) 42.
Seidenfibroin 80.
— (Tetrapeptid aus) 13, 118.
— (partielle Hydrolyse) 114 ff.
Seidenleim 82.
— (Serin) 42.
Serin (Isolierung) 22.
Serinanhydrid 42.
—, l- 43.
Serin, dl- 42.
—, l- 42 ff.
—, l- (Umwandlung in d-Alanin) 37.
—, l- (Ueberführung in Cystin) 56.
Serinmethylester, l- 44.
Serinmethylesterchlorhydrat, l- 43, 56.
Serumalbumin 74.
Serumglobulin 75.
Seryl-l-serin, l- 42.
Skatol 66.
Skatolessigsäure 65.
Skatolkarbonsäure 65.
Sojabohnen (Glycinin) 76.
Sonnenblumensamen (Edestin) 75.
Spinnenseide 80.
Spongin 81.
Struktur der Polypeptide 87.
Sturin 79, 80.
Synthese von Polypeptiden 84 ff.

T.

Taurin 55, 56.
Taurocholsäure 55.
Tetrabenzoyl-d-glukosamin 70.
Tetradecapeptide 110.
Tetraglycyl-glycin 89, 109.
Tetramethylendiamin 49.
Tetraoxybutyl-ν-phenyl-imidazolyl-μ-mercaptan 71.
Tetraoxybutyl-ν-phenyl-μ-hydroxy-imidazol 70.
Tetrapeptid aus Seidenfibroin 13, 118.
Tetrapeptide 106 ff.
Thiomilchsäure, α- 56.
Thymusdrüse (Histon) 79.
Triglycyl-glycin 106.
— (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Triglycyl-glycinamid 107.
— Pikrat 107.
Triglycyl-glycin-äthylester 106.
Triglycyl-glycin-äthylesterchlorhydrat 106.
Triglycyl-glycinester (Verhalten gegen Pankreassaft) 89.
Triglycyl-glycin-methylester 106.
Triglycyl-glycin-methylesterchlorhydrat 106.
Trimethylenbromid 62.
Tripeptide 103 ff.
Tritonium nodosum 44.
Trypsin (Verhalten gegen Polypeptide) 89, 90.
Tryptophan (Isolierung) 26 ff.
Tryptophanchlorhydrat, l- 67.
Tryptophan, dl- 65.
—, l- 64.
Tryptophankupfer, l- 66.
Tryptophanmethylester, l- 67.
Tryptophanmethylesterchlorhydrat, l- 67.
Tryptophanpikrat, l- 67.
Tryptophanpikrolonat, l- 67.
Tryptophyl-glycin, l- 102.
Tyrosin (Isolierung) 25.
Tyrosinäthylesterchlorhydrat, l- 61.
Tyrosinanhydrid, l- 101.
Tyrosinchlorhydrat, l- 61.
Tyrosin, dl- 60.
—, l- 60, 69.
Tyrosyl-glycin, l- 99.
Tyrosyl-glycinester, l-, Chloroplatinat 99.
Tyrosyl-l-tyrosin, l- 101.

V.

Valeraldehyd, d- 40.
Valeroamidonitril, d- 41.
Valin (Isolierung) 19, 20.
— d- 38 ff.
— dl- 38.
Valinkupfer, d- 38.
Valyl-glycin, d- 94.
Valyl-glycinanhydrid, d- 94.
Veresterung (Wiederholung) 23.
Verseifung der Monoaminosäureester 18 ff.
Vitellin 78.
Vogelmagen (Koilin) 81.

W.

Walden'sche Umkehrung 36, 38, 85.
Weizenmehl (Gliadin) 76.
— (Gluten) 77. — (Leucosin) 77.

X.

Xanthoproteinreaktion 59, 66.

Z.

Zein 76.
Ziegenmilch (Kasein) 78.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a. S.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE